ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME II *Nos 2-3* *SEPTEMBRE 1929*

MÉMOIRES ORIGINAUX

TROIS ANNÉES DE VACCINATIONS ANTITUBERCULEUSES EN ROUMANIE PAR LE B. C. G. (1926-1929)

par

J. CANTACUZÈNE, M. CIUCA, M. NASTA, T. VEBER
et J. ALEXA

I. — *INTRODUCTION*

L'expérience qui, depuis plus de trois années, se poursuit en Roumanie sans interruption et avec une progression régulièrement croissante dans le chiffre des vaccinés, comporte aujourd'hui un nombre de cas assez grand (plus de trente mille) pour nous permettre de formuler un certain nombre de conclusions précises relativement à l'innocuité du vaccin B. C. G., à l'efficacité de son action préventive chez les enfants nés en milieu tuberculeux, ainsi qu'à sa remarquable action sur la diminution de la mortalité générale chez les tout jeunes enfants.

Il nous a semblé intéressant de placer au début de cette étude un court exposé historique sur la manière dont notre campagne de vaccination antituberculeuse a pris naissance et s'est progressivement développée au cours de ces trois années. C'est là, pour

nous, la meilleure façon de rendre un juste hommage aux médecins, de plus en plus nombreux, qui ont collaboré à cette œuvre et dont le dévouement, la ténacité et l'ardeur scientifique ne se sont pas démentis un seul instant au cours de cette campagne déjà longue et si instructive à tous égards. Cet hommage doit s'étendre également aux autorités sanitaires supérieures, — ministère de l'Hygiène, Conseil municipal de la capitale, administration médicale des Chemins de fer de l'Etat, Caisse des Assurances ouvrières, etc., — qui, à aucun moment, ne nous ont ménagé leur appui matériel et moral.

Nous tenons particulièrement à adresser nos remerciements aux médecins qui, dès le début de la campagne de vaccination, nous ont apporté leur collaboration avec un dévouement, une confiance et une ténacité que ne peuvent apprécier que ceux qui les ont vus à l'œuvre. Ils sont aujourd'hui si nombreux qu'il nous est impossible de les citer tous ici. Cependant nous devons un hommage tout spécial à ceux qui ont pris avant tous les autres l'initiative de cette campagne : MM. les docteurs Staicovici, médecin chef de la capitale; Nicolaesco, Alexandresco et M^me^ Gadesco, médecins communaux à Bucarest, Laugier et Metzulesco (de Craiova), Mârtz (de Caracal) Tănăsesco et Cadere (de Jassy), Alexandresco (de Targoviște), Simionesco (de Pitești).

C'est au mois d'avril 1926 que furent entrepris en Roumanie les premiers essais de vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose par la méthode du professeur A. Calmette ; cette tentative fut généralement accueillie avec faveur par le public médical, tant était grande la confiance générale en une méthode issue de l'Institut Pasteur de Paris. Le vaccin était préparé à l'Institut Sérologique de Bucarest et avait pour point de départ une culture provenant du laboratoire du professeur Calmette. Des conférences préalables, faites dans quelques grandes villes de Roumanie (Bucarest, Craiova, Iassy, Braïla, Galati), avaient déjà familiarisé l'esprit du grand public avec l'idée de vaccination préventive.

On débuta par appliquer la méthode dans un certain nombre de maternités de la ville de Bucarest : la Clinique obstétricale de la Faculté de médecine, deux petites maisons d'accouchement dépendant de la commune de Bucarest ; une maternité appartenant à la Société de Bienfaisance « Principele Mircea », et enfin dans la Crèche Sainte-Catherine, la plus importante de la capitale. De plus, une équipe, composée d'un certain nombre d'infirmières

visiteuses, pratiquait, sous la direction d'un médecin chef, la vaccination des nouveau-nés dans toutes les familles de tuberculeux assistées par la *Société de prophylaxie contre la tuberculose* et par l'œuvre de *la Prévention de la tuberculose chez les enfants.*

En même temps, on entreprit de vacciner les nouveau-nés de deux quartiers choisis parmi les plus pauvres et les plus misérables de Bucarest (quartier de Pantelimon et de Teiu) ; là, grâce au zèle déployé par les médecins communaux chargés de la surveillance sanitaire de ces deux arrondissements, la vaccination ne tarda pas à être étendue à la très grande majorité des nouveaunés, qu'ils appartinssent ou non à des familles de tuberculeux : nous avons en effet adopté en Roumanie, dans les centres où la vaccination se pratique d'une façon systématique, le principe de soumettre à cette vaccination tous les nouveau-nés indistinctement ; étant donné la possibilité d'infections en dehors du milieu familial, et, d'autre part, l'innocuité de la méthode, il nous a semblé logique, prudent et humain d'en faire bénéficier un nombre d'enfants aussi grand que possible et de ne pas limiter l'immunisation préventive aux enfants nés et élevés au contact de parents bacillifères.

Ainsi donc, cette première campagne fut volontairement limitée non seulement à la seule ville de Bucarest, mais, dans la capitale même, à certains groupements bien définis et faciles à surveiller; nous avions pour cela deux motifs : l'absence de subvention pécuniaire officielle, puis la nécessité de nous familiariser avec les difficultés d'ordre pratique que comporte l'application systématique de la méthode.

Au cours de ces neuf premiers mois, le nombre de nos vaccinés dépassa 800; la proportion des familles ayant refusé la vaccination fut minime et ne dépassa pas 2 %. Enfin nous n'eûmes à noter absolument aucun accident consécutif à l'ingestion du vaccin par voie buccale. Dès la fin de décembre 1926, quelques médecins qui pratiquaient dans leur clientèle privée la vaccination par le B. C. G. purent nous citer l'observation de familles de tuberculeux où la tuberculose avait jusque-là frappé successivement tous les enfants nouveau-nés et avait été enrayée à partir du moment où la vaccination avait été employée.

L'expérience nous ayant montré que la méthode était relativement facile à appliquer et ne rencontrait que des difficultés aisément surmontables, dès la seconde année (début de 1927), nous étendîmes considérablement notre champ d'action. Un troisième arrondissement de Bucarest (Dealul Spiri) fut ajouté aux deux

précédents; la vaccination des nouveau-nés fut systématiquement entreprise dans trois grandes villes de Roumanie (Craiova, Cluj, Jassy); les trois quarts des nouveau-nés environ y reçurent le vaccin. Plus tard, au cours de cette même année, trois villes de moindre importance (Caracal, Targoviște, Câmpulung) sollicitèrent spontanément, par la voie de leurs autorités sanitaires, d'être comprises au nombre des villes où se poursuivait l'expérience. Nous avions, dès le début de cette année, adopté le principe de n'étendre la pratique des vaccinations que là où les autorités sanitaires elles-mêmes en prenaient l'initiative (1). Nous nous sommes toujours très bien trouvés de cette règle prudente; elle eut constamment pour résultat une application plus attentive, plus confiante, mieux coordonnée de la méthode.

A la fin de l'année 1927, le chiffre total des vaccinations dépassait 8.500.

Au cours de cette seconde campagne de vaccination, nous pûmes nous convaincre définitivement de l'innocuité parfaite de la méthode. Dans les divers centres où l'expérience se poursuivait, les médecins chargés de la diriger montrèrent un zèle et une ardeur louables à propager la méthode et à l'appliquer le plus intégralement possible; tous se convainquirent rapidement de l'impressionnante diminution de la mortalité générale que l'on constate constamment chez les vaccinés; ce fut là la première constatation indiscutable qui imposa la confiance et convainquit les hésitants. Déjà commençaient à se multiplier les exemples d'enfants nés et élevés en contact bacillifère et qui furent protégés par la vaccination; les sollicitations des villes de province adressées à notre Institut se faisaient de jour en jour plus nombreuses; d'autre part, nous ne tardâmes pas à acquérir la conviction que les pouvoirs publics étaient disposés à nous accorder pour l'année 1928 des subventions sérieuses, devant assurer la fabrication du vaccin. Pour toutes ces raisons, nous nous décidâmes à adopter, pour notre troisième année de campagne (1928), un plan beaucoup plus vaste, sans toutefois lui donner encore une extension excessive ni dépasser les limites imposées par les possibilités matérielles de toutes sortes.

(1) A la tête de chaque commune de quelque importance, en Roumanie, existe un médecin sanitaire, fonctionnaire du ministère de l'Hygiène, chargé d'appliquer les mesures de police sanitaire et jouissant d'un pouvoir d'initiative assez étendu. Dans les communes plus grandes, il est lui-même assisté d'un certain nombre de médecins communaux exerçant la surveillance de leurs arrondissements respectifs.

Jusqu'ici, nous avions fonctionné avec des ressources pécuniaires des plus réduites; la Société de la prophylaxie de la tuberculose avait mis à notre disposition une somme de 200.000 lei; le produit de la vente des sérums et des vaccins à notre Institut avait permis de couvrir le reste des frais.

A partir du 1er janvier 1928, le ministère de la Santé publique inscrivit dans son budget une somme d'un million de lei (150.000 francs) pour l'organisation et l'intensification de la campagne de vaccination; la commune de Bucarest accorda une somme budgétaire de 900.000 lei dans le but d'étendre les vaccinations à tous les nouveau-nés de la capitale sans distinction; l'administration des Chemins de fer de l'Etat inscrivit une somme d'un demi-million pour appliquer la méthode dans les familles de ses fonctionnaires et de ses ouvriers. Nous pouvions dès lors compter sur une subvention annuelle de 2.400.000 lei, soit un peu moins de 400.000 francs en monnaie française. Quelques villes de province inscrivirent également à leur budget annuel des sommes destinées à subvenir aux frais locaux de la vaccination antituberculeuse.

On put de la sorte établir pour 1928 un programme étendu de campagne; ce programme fut élaboré par l'Institut Sérologique de Bucarest, de commun accord avec la mairie de la capitale, les médecins en chef de dix grandes villes provinciales et le médecin en chef de l'administration des Chemins de fer de l'Etat. Ce programme comportait :

a) L'extension de la vaccination antituberculeuse aux nouveau-nés de toute la ville de Bucarest.

b) L'application systématique de la méthode à dix villes de province (parmi lesquelles plusieurs avaient déjà participé aux vaccinations de l'année précédente). Les dix villes désignées étaient : Craiova, Targoviște, Câmpulung, Pitești, Caracal, Ploesti, Gălați, Cluj, Jassy, Chisinau,

c) La vaccination des nouveau-nés dans les familles d'ouvriers et fonctionnaires dépendant de l'administration des Chemins de fer.

d) La vaccination dans les familles ouvrières appartenant à deux centres industriels importants (charbonnage de Pietrosani et Usines métallurgiques de Reșitza).

Ce programme put être appliqué intégralement au cours de l'année 1928. Il subit dans cet intervalle certaines modifications dans le sens d'une extension imprévue de la campagne par suite des sollicitations pressantes d'un certain nombre de villes, qui

réclamaient la vaccination et demandaient avec insistance à être comprises au nombre de celles appelées à bénéficier de la méthode.

C'est ainsi qu'à la fin de 1928 le nombre des villes roumaines dans lesquelles la vaccination par le B. C. G. était appliquée s'élevait à vingt (y compris la capitale) ; quant au nombre total des vaccinations, il s'élevait au mois de décembre de cette année à plus de 17.000. Au cours de cette même année, on avait pratiqué un nombre important de revaccinations sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Cette troisième année d'expérience se déroula avec la même absence d'accidents imputables à la vaccination que les deux années précédentes ; on y obtint les mêmes succès en ce qui concerne l'énorme abaissement de la léthalité par tuberculose dans les familles à contact bacillifère et le même abaissement, paradoxal mais constant, de la mortalité générale pour toutes espèces de causes de décès chez les enfants vaccinés. En un mot, on peut dire que les résultats obtenus répondirent largement et partout aux espérances. La confiance dans la méthode était si bien établie, que certains songèrent même à l'introduction dans la législation sanitaire de l'obligativité de la vaccination des nouveau-nés par le B. C. G., proposition d'ailleurs irréalisable pour l'instant : si, en effet, la vaccination systématique est relativement aisée à organiser dans les villes, elle est actuellement matériellement impossible à instituer dans les campagnes, à cause de la nécessité qu'il y a à n'employer que des émulsions vaccinales fraîchement préparées et à l'impossibilité de constituer des stocks permanents de vaccin. D'ailleurs, l'énorme natalité en Roumanie imposerait pour la préparation du vaccin une organisation dont l'ampleur dépasserait de beaucoup les possibilités matérielles actuelles.

Nous avons tenu néanmoins, au cours de cette même année, à faire quelques essais de vaccination systématique à la campagne dans le but de nous rendre un compte exact des difficultés d'ordre pratique que comporterait cette nouvelle extension de la méthode. On choisit à cet effet trois centres nouveaux : Filipeşti-de-Târg (Prahova), Budeşti (Ilfov) et Sarsaulari (Durostor), dans lesquels certaines facilités locales, ainsi que la présence de médecins particulièrement désireux de tenter une application systématique de la vaccination, nous présentaient certaines chances de succès. Ces essais partiels sont en cours d'exécution et semblent se développer d'une façon encourageante.

Les attaques répétées de M. Lignières à l'Académie de méde-

cine de Paris, les affirmations, d'ailleurs non confirmées, de M. Petroff, et surtout la campagne antivaccinale menée à Vienne par MM. von Pirket et Nobel, jetèrent au printemps de 1928 un certain trouble dans l'esprit de quelques médecins roumains. En particulier dans certains centres du Banat et de la Transylvanie, où les médecins d'origine allemande ou magyare sont nombreux, une attitude nettement hostile se manifesta contre une méthode désapprouvée par l'école de Vienne et par une partie de l'école allemande. Ces hésitations se firent à peine sentir dans les provinces constituant l'ancien royaume de Roumanie, non plus qu'en Bessarabie. Il y a là un fait assez particulier qu'il nous a semblé intéressant de noter. Ce trouble passager de l'opinion se traduisit dans certaines villes par un accroissement du nombre des refus (minime jusque-là) et même — chez certains médecins heureusement rares — par la suppression des vaccinations appliquées aux enfants nés en dehors de tout contact baccillifère. Quelques conférences publiques, quelques mises au point faites dans diverses revues médicales roumaines (1) eurent promptement raison de cet état d'esprit, et les vaccinations ne tardèrent pas à reprendre leur cours habituel.

Au début de la campagne de 1929, le nombre des villes où se pratiquait la vaccination fut porté à vingt-quatre ; néanmoins, nous prîmes la décision de ne pas donner à la campagne de cette année une extension beaucoup plus grande que celle de l'année précédente, mais plutôt de perfectionner l'application de la méthode dans les centres où les vaccinations s'exécutaient déjà d'une façon régulière. C'est ainsi que la ville de Bucarest fut dotée d'une organisation beaucoup plus parfaite qu'elle ne l'avait été jusque-là par la création d'équipes de vaccinateurs ayant chacune à sa charge l'un des secteurs de la capitale : cette amélioration eut pour conséquence nécessaire l'inscription au budget de la commune d'un supplément de subvention de 960.000 lei, qui vint s'ajouter aux 900.000 que cette dernière avait déjà destinés l'année précédente aux vaccinations par le B. C. G. De son côté, la Caisse des Assurances ouvrières inscrivait dans son budget une somme de 250.000 lei pour subvenir aux frais de la vaccination dans certains centres industriels. En sorte que nous pouvions, dès le début de cette année, compter sur une somme budgétaire totale de 3.610.000 lei (un peu plus de 555.000 francs en monnaie française) pour la continuation de notre campagne.

(1) M. Nasta et T. Veber : « Vaccinarea antituberculoasă a moilor născuti prin vaccinul Calmette B. C. G. » (*Revista Stiintelor Medicale*, déc. 1928).

Nous décidâmes également de soumettre la totalité des cas de vaccinés, qui avaient pu être effectivement suivis depuis le début, à une revision statistique méthodique, en tenant compte des critiques qui avaient été formulées voici un an par certains statisticiens experts, sur la façon d'établir une statistique serrant de plus près la réalité des faits. C'est le résultat de ce travail de revision qui sera donné plus loin.

A la fin de mars 1929, trois ans exactement après le début de notre campagne, le nombre des vaccinés en Roumanie dépassait 25.000 et celui des revaccinés atteignait 5370. Actuellement, plus de 30.000 enfants ont été vaccinés dans notre pays. Pendant ce temps, un certain nombre de recherches expérimentales était exécutées à l'Institut Sérologique de Bucarest, relativement à l'action pathogène du B. C. G., à la stabilité de son degré d'atténuation et aux manifestations allergiques des animaux ayant subi l'imprégnation par le bacille.

Les conclusions théoriques et pratiques qui se dégagent de l'ensemble de nos observations feront l'objet de la présente étude.

II. — *ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU B. C. G.*

Avant d'aborder l'étude des résultats obtenus par la vaccination des nouveau-nés, nous résumons dans ce chapitre un certain nombre d'expériences faites sur les animaux à l'Institut Sérologique de Bucarest. *Il s'en dégage nettement la notion que la virulence du B. C. G. est nulle pour les animaux sensibles à l'infection tuberculeuse, et que son retour à la virulence n'a pu être obtenu, malgré tous les efforts faits dans ce sens.*

Depuis le 12 novembre 1927 jusqu'au 30 avril 1929, nos observations ont porté sur 147 animaux, dont 73 lapins et 74 cobayes inoculés avec des doses variables de B. C. G. et par des voies diverses. Le sort de ces animaux a été le suivant :

a) Cobayes. — Les 74 cobayes ont été inoculés, d'une façon générale, avec la dose de 1 centigramme de B. C. G. administrée:

Par voie sous-cutanée	38	fois
— péritonéale	36	—
— intracardiaque	2	—

Cependant quatre cobayes ont reçu par voie buccale des doses plus fortes de 20 centigrammes.

Dans un intervalle de vingt mois, sur ce nombre total d'animaux :

Ont été sacrifiés	16
Ont succombé spontanément	41
Ont été soumis à des réinfections virulentes.	15
Ont survécu	2
Total	74

La durée de la survie a été, pour les animaux ayant succombé spontanément :

1 fois de 18 mois	1 fois de 9 mois	4 fois de 2 mois
4 — 17 —	4 — 7 —	1 — 1 — 1/2
1 — 16 —	3 — 6 —	5 — 1 —
1 — 14 —	2 — 5 —	2 — 15 jours
2 — 11 —	2 — 4 — 1/2	
4 — 10 —	3 — 3 —	

Un premier fait se dégage à la lecture de ce tableau : c'est que, dans une proportion de 70 %, la mortalité par causes diverses ne s'est produite qu'à partir du troisième mois et, le plus généralement, entre six et dix-huit mois; l'on voit par là que rien ne nous autorise à admettre une action toxique, débilitante due à l'injection même de fortes doses de B. C. G. et qui rendrait les animaux plus sensibles aux infections intercurrentes ou aux autres causes de mortalité.

Les cobayes que nous avons sacrifiés avaient été inoculés :

3 depuis 4 mois	1 depuis 14 jours
2 — 3 —	1 — 3
3 — 2 —	1 — 2
5 — 1 —	

Enfin les animaux qui ont été soumis, afin d'éprouver leur degré d'immunité, à des inoculations avec des bacilles virulents, ont reçu cette injection d'épreuve :

1 fois après 7 mois	2 fois après 2 mois
4 — 5 —	5 — 1 —
3 — 4 —	

b) Lapins. — Pour les 73 lapins, la voie d'inoculation a été :

Intraveineuse	26 fois
Intrapéritonéale	32 —
Par aspiration intrapulmonaire	25 —

La survie des animaux morts spontanément pour des causes diverses étrangères à l'infection par le B. C. G. a été :

1	fois	de	14	mois	2	fois	de	3	mois	1	fois	de	7	mois
1	—		13	—	3	—		2	—	2	—		6	—
2	—		12	—	4	—		1	—	5	—		5	—
1	—		9	—	6	—	moins	d'un	mois.	1	—		4	—

De même que pour les cobayes, ici également nous constatons que, dans la plupart des cas, la survie a dépassé les deux premiers mois qui ont suivi l'inoculation ; il n'y a donc pas eu lieu, pour eux non plus, d'admettre une influence défavorable exercée par l'inoculation sur la mortalité générale.

Ces lapins ont été sacrifiés :

1	fois	après	9	mois	1	fois	après	2	mois
1	—		3	—	13	—		moins d'un	mois.

Parmi les animaux actuellement survivants, l'un est inoculé depuis seize mois ; l'autre depuis treize mois ; un troisième depuis huit mois ; dix-sept autres depuis six mois.

Douze animaux ont été infectés avec des bacilles virulents un mois après l'inoculation du B. C. G.

Voici maintenant les résultats généraux de ces expériences.

1. Etat général des animaux. — Nous n'avons jamais constaté d'influence défavorable, quelle qu'elle fût, des injections de B. C. G. sur l'état général des animaux. La mortalité, comme nous l'avons déjà remarqué plus haut, n'a jamais paru être influencée par ce facteur. Lorsque nous avons eu affaire à une mortalité anormale due à des causes intercurrentes (épizootie à pneumocoque, à pasteurella) ou bien à des changements d'alimentation, celle-ci a coïncidé en général avec une augmentation du même ordre de la mortalité dans le reste de nos élevages ou de nos animaux en expérience.

L'augmentation du poids a été, à quelques exceptions près, constante chez tous nos animaux comme on peut le voir d'après les quelques pesées que nous indiquons plus bas :

Cobaye inoculé le 12 novembre 1927, pèse le 3 février 1928, 650 gr. ; le 22 mars 1928, 720 gr.

Cobaye inoculé le 12 novembre 1927, pèse le 3 février 1928, 505 gr. ; le 22 mars 1928, 565 gr.

Cobaye inoculé le 12 décembre 1927, pèse le 3 février 1928, 460 gr. ; le 22 mars 1928, 555 gr.

Cobaye inoculé le 12 décembre 1927, pèse le 3 février 1928, 475 gr. ; le 22 mars 1928, 515 gr.

Cobaye inoculé le 3 janvier 1928, pèse le 3 janvier 1928, 580 gr. ; le 15 juin 1928, 680 gr.

Cobaye inoculé le 3 janvier 1928, pèse le 3 janvier 1928, 520 gr. ; le 15 juin 1928, 750 gr.

Cobaye inoculé le 16 janvier 1928, pèse le 3 février 1928, 470 gr. ; le 22 mars 1928, 630 gr.
Cobaye inoculé le 16 janvier 1928, pèse le 3 février 1928, 630 gr. ; le 15 juin 1928, 850 gr.
Cobaye inoculé le 13 janvier 1928, pèse le 13 janvier 1928, 500 gr. ; le 15 juin 1928, 560 gr.
Cobaye inoculé le 13 janvier 1928, pèse le 13 janvier 1928, 525 gr. ; le 15 juin 1928, 740 gr.

Parfois, il est vrai, nous avons pu constater un abaissement passager du poids pendant les premiers temps qui ont suivi l'injection, comme par exemple chez deux cobayes inoculés par voie intracardiaque avec un demi-centigramme de B. C. G. :

Cobaye inoculé le 7 février 1928, pesant 470 gr ; le 9 février, 375 ; le 13 février, 405; le 20 février, 370; le 22 mars, 460; le 29 avril, 430; le 15 juin, 480.
Cobaye inoculé le 7 février 1928, pesant 440 gr. ; le 9 février, 380 ; le 13 février, 405 ; le 20 février, 375 ; le 29 février, 460 ; le 22 mars, 525 ; le 15 juin 650.

Chez d'autres, cependant, nous n'avons pas pu constater la moindre chute de poids, pas plus pendant les premières journées qui ont suivi l'inoculation, qu'au cours des semaines suivantes :

Cobaye inoculé le 20 février avec 1 centigramme dans le péritoine, pesant 485 grammes, pèse le 29 février, 490 ; le 22 mars, 495 ; le 15 juin, 560 grammes.
Cobaye inoculé par voie sous-cutanée avec 1 centigramme le 16 janvier 1928 ; pesant 442 grammes, pèse le 3 février, 470 ; le 9 février, 488 ; le 13 février, 530 ; le 20 février, 655 ; le 29 février, 570 ; le 12 mars, 630.
Cobaye inoculé comme le précédent et à la même date, pesant 580 grammes; pèse le 3 février, 630 ; le 9 février, 615 ; le 13 février, 655 ; le 20 février, 510 ; le 29 février, 730 ; le 15 juin, 850 grammes.

2. Sensibilité a la tuberculine. — *Tous les cobayes inoculés ont réagi à l'injection intradermique de tuberculine, quelle que fût la voie d'inoculation* : sous-cutanée, intracardiaque ou intrapéritonéale ; la sensibilité s'est montrée moins constante chez ceux qui ont reçu le B. C. G. par ingestions; chez deux cobayes notamment que nous avons plus particulièrement suivis dans ce but, l'un a réagi après un mois, mais faiblement, à l'injection d'un cinquantième, le second nettement au cinquantième et faiblement au centième de centimètre cube. Pour tous les autres, nous avons pu constater que la sensibilisation était nettement établie après seize jours, à tel point que l'injection intradermique d'un cinquantième de centimètre cube déterminait souvent une nécrose, et que l'animal réagissait encore, quoique faiblement,

au deux-centième de centimètre cube. Avec le temps, la sensibilité allait en augmentant ; c'est ainsi que nous avons pu enregistrer des réactions très énergiques (jusqu'au huit-centième de centimètre cube) trois et quatre mois après l'inoculation. Vers le huitième mois, nous n'avons plus obtenu de réactions positives qu'avec un centième de centimètre cube ; comme ces animaux avaient précédemment réagi à des dilutions plus grandes, nous avons l'impression que vers ce moment la sensibilité à la tuberculine, quoique encore assez prononcée, commence déjà à s'atténuer.

3. Causes de mort. — Aucun des animaux que nous avons sacrifiés ou qui sont morts pendant la durée de nos observations n'ont présenté de lésions de tuberculose généralisée; chez aucun d'eux la mort n'a pu être attribuée à une tuberculose évolutive et progressive, conséquence de l'inoculation du B. C. G.

La rareté des cas de mort qui se sont produits au cours des premières semaines ayant suivi l'inoculation prouve bien que celle-ci n'exerce aucun effet toxique ou débilitant immédiat sur l'organisme; d'autre part, la constatation du fait que chez les animaux sacrifiés ou morts tardivement nous n'avons jamais trouvé de lésions de tuberculose généralisée, nous permet d'affirmer sans le moindre doute que l'inoculation du B. C. G. n'a été ni directement, ni indirectement, en tant que facteur favorisant, la cause de la mort des animaux. Cette mortalité spontanée a été due généralement aux causes suivantes : pneumococcie (culture du sang du cœur positive), pneumonie avec pleurésie ou péritonite à pneumocoques, pasteurellose, hémorragie interne par rupture de la rate (deux cas), changement de l'alimentation, maladie du nez et gale chez les lapins. Dans les rares cas où nous n'avons pu déterminer avec précision la cause de la mort, rien ne nous autorisait cependant à soupçonner une relation de cause à effet entre l'inoculation du B. C. G. et la mort, celle-ci coïncidant généralement avec une mortalité tout à fait comparable chez le reste de nos animaux non inoculés.

4. Lésions déterminées par le B. C. G. — L'inoculation sous-cutanée du B. C. G. (1 centigramme) a déterminé généralement la production d'un abcès local, le plus souvent non ulcéré, plus rarement aboutissant à une ulcération qui évoluait vers la guérison. L'hypertrophie et parfois la transformation caséeuse des ganglions inguinaux (l'injection ayant été faite à l'aine) a été notée

souvent; parfois nous avons remarqué l'hypertrophie, avec présence de bacilles sur les frottis, des ganglions iliaques.

L'inoculation intrapéritonéale donne lieu à des lésions beaucoup plus manifestes, se traduisant par des abcès enkystés contenant généralement un pus crémeux riche en bacilles acido-résistants. Localisés au début sur la paroi abdominale, entre les anses intestinales au niveau desquelles ils déterminent souvent des adhérences (surtout au pourtour du point d'inoculation), ces abcès se résorbent et restent limités finalement exclusivement à l'épiploon. La régression, ainsi que la résorption complète de toutes ces lésions, sont constantes, mais elles se font au bout de temps variables.

Souvent, après un mois, nous ne trouvions plus trace de l'inoculation intrapéritonéale; d'autres fois, nous avons pu trouver encore assez tardivement (par exemple au bout de dix-sept mois) un abcès sur l'épiploon, dont le contenu purulent était très riche en bacilles acido-résistants : dans ce dernier cas, nous n'avons pas réussi à isoler ni à cultiver les bacilles; en sorte que nous ne pouvons nous prononcer sur le fait de savoir si nous avions affaire avec des bacilles vivants ou morts.

Chez les lapins, nous avons pu constater que cette réaction inflammatoire déterminée par l'inoculation intrapéritonéale s'accompagnait d'une notable hypertrophie de la rate, passagère cependant et régressant parallèlement avec les lésions locales (abcès, adhérences, fausses membranes, etc.). Sur une série de six lapins notamment, sacrifiés à des intervalles de cinq jours à partir du premier mois qui a suivi l'inoculation, nous avons été frappés par la régression impressionnante des lésions, ainsi que par la rapide diminution du volume de la rate.

Rarement, à la suite de l'inoculation intrapéritonéale, nous avons constaté la présence de petits nodules sur le foie, jamais dans les poumons ou dans d'autres organes; deux fois seulement, nous avons trouvé de petits nodules à la surface du testicule.

Il existe une certaine généralisation des bacilles dans l'organisme, cela est certain. En effet, l'examen microscopique des organes nous a permis de constater la présence de nombreux bacilles acido-résistants dans les poumons et la rate de cobayes sacrifiés à différents intervalles après l'inoculation intrapéritonéale du B. C. G. Ce qui nous a semblé remarquable, c'est que, tout en rencontrant dans ces organes des polynucléaires et des macrophages littéralement bourrés de bacilles, nous n'avons jamais rencontré de formations folliculaires autour de ces amas

de bacilles et encore moins des foyers de nécrose ou de caséification.

On voit par là que cette imprégnation de l'organisme par le B. C. G. n'a nullement pour conséquence une généralisation de lésions macroscopiquement visibles.

5. Inoculation du lapin par aspiration intrapulmonaire. — Différents auteurs ont objecté que, pour démontrer l'innocuité du B. C. G. vis-à-vis des animaux de laboratoire, on avait omis la voie d'inoculation intrapulmonaire, considérée par certains comme de beaucoup la plus sévère. Nous avons tenté de combler cette lacune, ainsi que le montrent les expériences suivantes.

La voie d'inoculation employée a été l'infection intrapulmonaire par aspiration, selon la méthode préconisée et mise en pratique par les auteurs américains Mullin et Ryder (1), Cooper et Robin (2), Soper, Sampson et Haskin (3). La technique en est très simple : après anesthésie de l'animal à l'éther jusqu'à disparition des réflexes, on instille avec une pipette, dans la narine, l'émulsion microbienne, qui est aussitôt aspirée. On peut, de cette manière, facilement faire aspirer un demi à un centimètre cube de liquide. Selon que l'animal est couché sur un côté ou sur l'autre, tout le liquide est aspiré exclusivement dans l'un des poumons. En faisant aspirer de cette manière à des lapins un centimètre cube d'une émulsion contenant un millième de milligramme de bacilles virulents par centimètre cube de la souche bovine Vallée, nous avons déterminé dans l'un des poumons une pneumonie caséeuse massive, envahissant la presque totalité du poumon et tuant l'animal dans des délais variant de soixante à soixante-dix jours, alors que la même dose inoculée par voie intraveineuse n'a tué les lapins, avec des lésions caséeuses étendues aux deux poumons, qu'après six mois seulement.

Nous avons inoculé par cette voie vingt-cinq lapins, en leur administrant un centimètre cube d'une émulsion contenant un demi-centigramme de bacilles biliés et en faisant pénétrer l'émulsion dans un seul poumon, le droit généralement. Quatre de ces lapins ont été sacrifiés à des intervalles de sept, quatorze, vingt-huit et trente-cinq jours après l'inoculation. A l'autopsie de ces animaux, nous avons constaté des zones de condensation du tissu pulmonaire limitées à un seul poumon, et encore générale-

(1) *Amer. Rev. Tuberc.*, 1920, v. 4, p. 683.
(2) *Ibid.*, 1922, v. 6, pp. 813 et 851.
(3) *Ibid.*, 1927, v. 15, p. 88

ment circonscrites à un seul lobe, soit exclusivement, soit avec participation des lobes avoisinants. A l'examen microscopique, on voit que ces zones sont constituées par des territoires très nettement circonscrits et parfaitemnt délimités du tissu pulmonaire normal avoisinant, sans zone de transition (planche 1, fig. 1). Les alvéoles sont remplies en partie de sang, mais en général elles contiennent un grand nombre de grosses cellules épithélioïdes bourrées de bacilles acido-résistants. Par endroits, ces cellules sont groupées en syncitia formant des cellules géantes (planche 1, fig. 2). A partir du quatorzième jour, il se produit un afflux important de polynucléaires, avec présence de nombreuses cellules éosinophiles; enfin vers le vingt-huitième et le trente-cinquième jour, on voit se constituer de petits foyers de suppuration et de nécrose. Sur les autres lapins qui ont été gardés en observation, deux sont encore en vie six et huit mois après l'inoculation. Parmi les autres, six ont été soumis à une réinfection virulente sur laquelle nous reviendrons plus loin; enfin les autres, au nombre de treize, ont succombé à différentes causes après les délais indiqués dans le tableau suivant :

2 après 15 jours	1 après 60 jours	1 après 165 jours
1 — 30 —	2 — 90 —	1 — 340 —
1 — 40 —	1 — 120 —	1 — 370 —
1 — 45 —	1 — 145 —	

Chez aucun de ces animaux nous n'avons trouvé à l'autopsie de lésions de généralisation de la tuberculose. Chez l'un d'eux (trois cent soixante-dix jours), les poumons étaient d'aspect et de consistance absolument normaux aérés et de couleur rose. Chez les autres, nous avons trouvé des poumons en général d'aspect normal, avec seulement une ou deux zones de tissu cicatriciel, rétractées, formant parfois de petits étranglements du parenchyme. D'autres fois (trois cent quarante jours), on pouvait voir encore un ou deux petits abcès de la grosseur d'une tête d'épingle. A l'examen microscopique, on voit que ces zones sont constituées par des alvéoles remplies soit de sang et de pigments sanguins, soit, pour d'autres régions, d'un dépôt de fibrine en voie d'organisation.

De même que pour les lésions observées à un état plus rapproché de l'inoculation, ces altérations sont parfaitement bien délimitées du reste du parenchyme pulmonaire normal ; ce qui prouve que, malgré le long espace de temps écoulé, la réaction déterminée par l'inoculation est restée limitée exclusivement au point de la localisation primitive de l'émulsion microbienne et

qu'il n'y a eu ni généralisation de l'infection au reste de l'organisme, ni même extension de voisinage dans le poumon. Citons ici, mais à titre d'indication provisoire, le fait suivant : tandis qu'un des lapins infectés par injection intraveineuse avec un millième de milligramme de bacilles virulents est mort au bout de six mois avec des lésions caséeuses confluentes dans les deux poumons, énormément hypertrophiés (planche 2, fig. 1), chez un lapin vacciné par aspiration avec un demi-centimètre cube de B. C. G. et inoculé un mois après avec des bacilles virulents dans les mêmes conditions que le témoin, nous n'avons trouvé, lorsque nous l'avons sacrifié six mois plus tard, que quelques lésions sous-pleurales de petites dimensions, alors que le reste des poumons était encore de volume et de consistance parfaitement normaux (planche 2, fig. 2).

6. Action des injections répétées de tuberculine par voie sous-cutanée ou intradermique, chez les cobayes ayant reçu de fortes doses de B. C. G. — Il nous a semblé intéressant de voir ce qu'il advenait des animaux inoculés avec le B. C. G. lorsqu'on les soumettait à l'une des causes connues comme activant les processus tuberculeux, telles que les injections répétées de tuberculine. A cette fin, vingt cobayes ont reçu dans le péritoine un centigramme de B. C. G.; ils furent divisés en deux groupes de dix animaux chacun. Dans chacun de ces groupes, cinq cobayes ont été traités par la tuberculine (voie intradermique ou sous-cutanée), les autres servant de témoins. Tous les animaux ont été pesés et leur température a été prise tous les jours. A certains intervalles, un animal en traitement et un témoin ont été sacrifiés et autopsiés, afin de comparer l'état anatomique, macroscopique et microscopique des organes.

Les cobayes traités par voie intradermique ont reçu cinq séries de dix injections quotidiennes de tuberculine à partir du quinzième jour après l'inoculation du B. C. G., avec un intervalle de quatre jours entre deux séries consécutives. La dose injectée a été de 0 cmc. 02 de tuberculine brute pour la première série ; 0 cmc. 01 pour la troisième; 0 cmc. 002 et un neuf-centième de centimètre cube pour la quatrième; d'un neuf-centième de centimètre cube pour la cinquième. La réaction locale s'est traduite chaque fois par de la rougeur, de l'œdème et parfois de la nécrose au point d'inoculation. Bien qu'ayant diminué la dose au fur et à mesure de l'accroissement de la sensibilité chez nos animaux, les réactions ont toujours été de la même intensité, souvent même

plus marquées pour des doses de tuberculine moindres. Pendant toute la durée du traitement, les cobayes ont augmenté de poids, le gain moyen étant de 120 grammes par cobaye pour un laps de temps de quatre-vingt-dix journées; au bout de ce temps, les survivants étaient tous en parfaite santé et l'augmentation de poids continuait. A l'autopsie des animaux sacrifiés, à différents intervalles, nous n'avons constaté aucun signe de généralisation des lésions ni d'activation de l'infection, l'aspect macroscopique et microscopique étant identique aussi bien chez les cobayes traités que chez les témoins; chez certains d'entre eux, nous avons trouvé dans la cavité abdominale, sur l'épiploon ou le péritoine pariétal de rares nodules remplis d'un pus crémeux, contenant de nombreux bacilles acido-résistants. D'autres fois, il ne nous a pas été possible de retrouver la moindre trace de l'infection intrapéritonéale.

Les cobayes traités par voie sous-cutanée ont reçu neuf injections de tuberculine brute, à des doses variant de 0 cmc. 2 à 0 cmc. 1 à partir du septième jour après l'inoculation du B. C. G., avec intervalles de cinq jours entre les injections. Ils ont tous réagi par une ascension thermique de 1 à 2 degrés dans les trois premières heures suivant l'injection, et par une forte réaction locale allant parfois jusqu'à la nécrose, ce qui dans la suite nous a déterminés à abaisser la dose de 0 cmc. 2 à 0 cmc. 1. De même que les cobayes traités par voie intradermique, ceux-ci ont aussi constamment augmenté de poids ; à l'autopsie des animaux normaux sacrifiés, nous avons constaté partout le même tableau macroscopique et microscopique.

Nous pouvons conclure de ces expériences que les animaux inoculés avec 1 centigramme de B. C. G., tout en réagissant nettement à l'administration répétée de tuberculine par voie sous-cutanée ou intradermique, avec des réactions générales et locales très intenses, n'ont jamais manifesté à la suite de ces traitements le moindre trouble dans leur état général et n'ont présenté aucun signe de généralisation des lésions ni d'activation de l'infection pouvant laisser supposer un retour à la virulence du bacille atténué qui leur avait été injecté.

7. Influence du blocage du système réticulo-endothélial sur l'infection déterminée chez le lapin par une inoculation intraveineuse de B. C. G. — L'influence du blocage du système réticulo-endothélial sur l'évolution des différentes infections expérimentales et surtout sur les réactions d'immunité ayant été étu-

diée pour un assez grand nombre d'infections, nous nous sommes proposés en premier lieu de rechercher dans quel sens le blocage du système réticulo-endothélial du lapin, par des injections répétées d'encre de Chine, pourrait modifier l'évolution de la tuberculose déterminée par l'inoculation de bacilles d'origine humaine: on sait que la virulence de ces derniers est relativement faible pour le lapin.

Quatre lapins ont reçu dans les veines 5 centimètres cubes d'une suspension à 5 % d'encre de Chine dans de l'eau physiologique. Le lendemain, ils ont été inoculés, ainsi que quatre témoins, avec un centimètre cube d'une émulsion de bacilles tuberculeux d'origine humaine contenant un milligramme de bacilles par centimètre cube. A partir du lendemain, puis tous les trois ou quatre jours, nous avons répété les injections d'encre de Chine, afin d'entretenir le blocage. Deux des lapins traités ayant succombé dans les deux premières semaines à des maladies intercurrentes, ainsi que deux témoins, nous n'avons pu suivre que deux animaux pour chaque groupe. Après un mois, et à quelques jours d'intervalle, les deux lapins injectés à l'encre de Chine sont morts. Ils avaient reçu pendant ce temps l'un huit, l'autre neuf injections. Chaque fois, nous avons sacrifié le même jour un lapin témoin, afin d'avoir des données exactement comparables sur l'état de leurs lésions.

A l'autopsie, nous avons constaté les faits suivants : chez les lapins traités par l'encre de Chine, les poumons étaient hépatisés en masse, hypertrophiés et farcis de grosses lésions confluentes à contours irréguliers (planche 2, fig. 3); chez les témoins, nous avons trouvé chez l'un à peine quelques follicules disséminés dans un tissu pulmonaire d'apparence normale (planche 2, fig. 4); chez l'autre, une dissémination de tubercules sur toute la surface du poumon, mais bien isolés, jamais confluents et au milieu d'un tissu pulmonaire de consistance et d'aspect normaux. Les autres organes étaient indemnes chez tous les animaux. A l'examen microscopique, la différence est plus marquée encore: tandis que chez les témoins les lésions sont constituées exclusivement par des follicules ou tubercules interstitiels bien délimités et sans aucune réaction alvéolaire, chez les lapins dont le système réticulo-endothélial était bloqué on voit de gros foyers de fonte caséeuse envahissant le tissu pulmonaire. Nous devons ajouter que, après coloration au Ziehl-Nielsen, nous avons à peine pu mettre en évidence quelques rares bacilles dans les lésions des témoins, tandis que chez les lapins injectés à l'encre de Chine il

y avait un véritable foisonnement de bacilles isolés ou en amas, tous libres, non phagocytés.

Ces expériences prouvent non seulement le rôle que joue l'appareil phagocytaire dans la défense contre la tuberculose; mais il montre également que la résistance du lapin vis-à-vis du bacille d'origine humaine est due à sa faculté de fixer et d'immobiliser les bacilles, et non à l'insensibilité relative des cellules à l'action des bacilles, comme c'est par exemple le cas pour le rat ou la souris blanche, chez lesquels l'organisme, littéralement envahi par les bacilles, ne semble nullement se ressentir de ce parasitisme. Chez le lapin, au contraire, nous constatons qu'aussitôt la défense de la barrière phagocytaire supprimée, les bacilles exercent leur action toxique et nécrosante sur les cellules. Nos expériences confirment en tous points les recherches de A.-G. Neustadt et W.-G. Schlapoberski (1), dont nous n'avons pris connaissance qu'après l'achèvement de notre travail. Ces auteurs, travaillant sur des cobayes, ont constaté chez les animaux dont le système réticulo-endothélial était bloqué, l'accélération de l'évolution de l'infection, l'extension des lésions avec prédominance des réactions exsudatives, la tendance à la nécrose, ainsi que la susceptibilité toute particulière des cobayes ainsi traités à contracter spontanément la tuberculose.

Nos expériences, ainsi que les données des auteurs russes, nous ayant prouvé que le blocage du système réticulo-endothélial exerçait aussi bien chez le lapin que chez le cobaye une augmentation de virulence, une accélération et une aggravation de l'évolution de la tuberculose, nous nous sommes proposé de voir quelle serait l'évolution de l'infection par voie intraveineuse, à l'aide du B.C.G., chez le lapin, après blocage de ce système.

Le 23 mai 1928, nous avons injecté par voie intraveineuse à huit lapins 1 centigramme de B. C. G. à chacun ; quatre de ces lapins avaient reçu le même jour dans la matinée une injection intraveineuse de 5 centimètres cubes d'encre de Chine diluée à 5 % dans de l'eau physiologique. Les jours suivants, ces lapins ont reçu à des intervalles variables de nouvelles injections d'encre de Chine à la même dose et par la même voie, de sorte que, dans la période écoulée du 23 mai au 10 juillet, ils avaient reçu en tout huit injections. Les quatre autres lapins ont été conservés comme témoins. Sauf deux lapins (un témoin et un animal traité à l'encre de Chine) qui sont morts dans les premiers jours après l'injection,

(1) *Wopr. Tub.*, 1927, n° 12, et *Ztchft. f. Tbk.*, 1928, v, LI, p. 62.

tous nos animaux ont survécu et se trouvaient en parfaite santé le 5 février 1929, c'est-à-dire plus de huit mois après l'inoculation. L'autopsie des animaux sacrifiés à ce moment ne nous a pas permis de déceler la moindre lésion dans les organes.

Ces expériences prouvent que, malgré la suppression de l'appareil de défense phagocytaire représenté par le système réticulo-endothélial, le B. C. G. est incapable de déterminer chez le lapin des lésions progressives ou permanentes, et que, même dans ces conditions, les lésions produites sont régressives et guérissent complètement.

Ainsi donc, le B. C. G. est totalement dépourvu de pouvoir nécrosant sur les cellules ; nos expériences peuvent, à ce point de vue, être rapprochées de celles publiées par Maximoff relativement à la formation expérimentale de tubercules *in vitro* par la méthode des cultures de tissus infectés expérimentalement par les bacilles virulents d'une part, par les bacilles B. C. G. de l'autre.

8. Influence des passages sur la virulence du B. C. G. — Nous avons, à plusieurs reprises, pratiqué des passages de cobaye à cobaye avec le contenu de l'abcès formé au lieu d'inoculation du B. C. G.

Première expérience. — Un cobaye de 450 grammes est inoculé le 23 février 1928 sous la peau, avec le contenu purulent, très riche en bacilles, de l'abcès local d'un cobaye inoculé un mois auparavant avec 1 centigramme de B. C. G. sous la peau. Cette inoculation ne détermine aucune lésion locale. Le 29 février, l'animal pèse 460 grammes; le 6 mars, l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive au cinquantième; le 3 avril, au quatre-centième de centimètre cube ; le 22 avril, le cobaye pesait 525 grammes; il meurt le 7 mai d'une infection à pasteurella (ensemencement du cœur positif). A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion suspecte de tuberculose dans les différents organes ; un petit nodule blanchâtre est situé sur le bord antérieur du poumon gauche. Dans les frottis faits avec ce nodule, ainsi qu'avec le suc de différents ganglions, iliaques, trachéobronchiques, etc., nous n'avons pas trouvé de bacilles acido-résistants.

Deuxième expérience. — Un cobaye est inoculé le 20 février 1928 avec 1 centigramme de B. C. G. sous la peau ; il meurt le 10 mars d'une infection intercurrente; à l'autopsie, on trouve au point d'inoculation un gros abcès dont le contenu est très riche en bacilles acido-résistants. Les ganglions inguinaux superficiels et profonds contiennent de rares bacilles acido-résistants; aucune

lésion dans le reste des organes. Le contenu de l'abcès est inoculé à deux autres cobayes le même jour. Le premier (430 grammes) réagit à la tuberculine le 20 mars (intradermo-réaction au cinquantième de centimètre cube), et le 3 avril (intradermo-réaction au quatre-centième). Sacrifié le 6 avril, on trouve au point d'inoculation un petit abcès dont le pus contient de nombreux bacilles. Les ganglions inguinaux sont peu hypertrophiés, le ganglion iliaque est de la grosseur d'un haricot ; légère hypertrophie des ganglions trachéobronchiques. Pas de bacilles dans les frottis faits avec ces différents ganglions. Le second cobaye (450 grammes) réagit à la tuberculine (intradermo-réaction au cinquantième le 20 mars, au quatre-centième le 16 octobre, au six-centième de centimètre cube le 26 février 1929). Il meurt le 18 mai 1929 sans présenter la moindre lésion locale ni générale.

Troisième expérience. — Un cobaye, inoculé avec 1 centigramme de B. C. G. dans le péritoine le 3 janvier 1928, a été sacrifié le 20 mars 1928. A l'autopsie, on trouve autour du point d'inoculation, et accolées à la paroi, deux collections kystiques de la grosseur d'une petit noisette contenant un pus épais; une autre collection purulente du même aspect est accolée à l'épiploon et aux anses intestinales. Le contenu de ces abcès, riche en bacilles, est inoculé le 20 mars sous la peau d'un cobaye pesant 480 grammes. L'animal réagit à la tuberculine le 3 avril (intradermo-réaction au cinquantième de centimètre cube). Le 16 octobre, il réagit au centième de centimètre cube. Il meurt le 2 janvier 1929 d'une pneumonie à pneumocoques sans présenter la moindre lésion de nature tuberculeuse, tant au point d'inoculation que dans les autres organes.

Quatrième expérience. — Un cobaye pesant 622 grammes est inoculé le 6 avril 1928 avec le contenu d'un abcès provenant de la cavité abdominale d'un cobaye qui avait reçu quatre mois auparavant un centigramme de B. C. G. A la mort de cet animal, survenue le 29 mai 1928, à la suite d'une pneumococcie avec double pneumonie, on ne trouve aucune lésion suspecte de tuberculose dans les organes ni d'abcès au point d'inoculation; pas de bacilles non plus sur les frottis de la rate et des ganglions.

Cinquième expérience. — Deux cobayes sont inoculés le 20 juin 1928 avec le contenu de l'abcès local produit par injection de 1 centigramme de B. C. G. à un cobaye de 350 grammes, sacrifié quinze jours après l'inoculation. De ces deux cobayes, l'un a été sacrifié vingt jours après dans le but de procéder à un nouveau passage ; mais nous n'avons plus trouvé au point d'inoculation

la moindre lésion permettant de récolter le matériel nécessaire à ce passage. Le second a survécu dix mois et est mort à la suite d'une pleurésie purulente à pneumocoques, sans lésions tuberculeuses dans les organes.

Sixième expérience. — Deux cobayes ont été inoculés le 21 août 1928 avec le contenu de l'abcès local d'un animal qui avait reçu sous la peau 1 centigramme de B. C. G. et qui avait été sacrifié un mois plus tard. A l'examen microscopique de ce contenu, nous n'avons pas pu mettre en évidence de bacilles acido-résistants. Un des cobayes a réagi à la tuberculine le 16 octobre (intradermo-réaction au centième) et le 20 février 1929 (intradermo-réaction au quatre-centième). Il est mort sept mois plus tard, sans lésions locales ni autres localisations tuberculeuses quelconques. Le second a été sacrifié vingt jours après l'inoculation ; n'ayant pas trouvé d'abcès au point d'inoculation et ayant, par contre, constaté sur les frottis des ganglions inguinaux la présence de rares bacilles acido-résistants, nous nous sommes servis d'un broyage de ces ganglions pour inoculer un troisième cobaye, le 4 octobre 1928. Ce cobaye a réagi à la tuberculine le 16 octobre (faible réaction au cinquantième de centimètre cube) et le 26 février 1929 (au centième de centimètre cube). Il est mort après sept mois, le 17 mai 1929, d'une infection intercurrente avec un abcès au point d'inoculation et sans autre lésion dans le reste des organes.

Aucune de nos expériences ne nous a permis de constater une action pathologique quelconque à la suite de l'inoculation à des cobayes normaux des exsudats bacillifères de cobayes inoculés avec le B. C. G. ; jamais ces passages de cobaye à cobaye n'ont donné lieu à la moindre exaltation de virulence : c'est ce que démontrent et la longue survie de certains de ces animaux et l'absence absolue de lésions tuberculeuses constatées à l'autopsie.

9. Inoculation aux cobayes du contenu d'abcès froids déterminés par injection sous-cutanée d'un cinquantième de milligramme de B. C. G. a des adolescents ou a des enfants d'un an revaccinés par voie sous-cutanée. — Nous pouvons considérer comme rentrant dans la catégorie des expériences de passage les quelques inoculations que nous avons pratiquées à des cobayes avec le contenu des petits abcès froids provoqués par l'injection d'un cinquantième de milligramme de B. C. G. à de jeunes adultes ou d'un centième à des enfants revaccinés à l'âge d'un an.

Dans une *première expérience,* nous avons inoculé, le 10 novembre 1928, trois cobayes avec le pus de trois abcès différents ponc-

tionnés cinq mois après la vaccination sous-cutanée. L'un d'eux est encore en vie après dix mois; l'un est mort après neuf mois, un autre après deux mois, sans présenter ni l'un ni l'autre la moindre lésion soit locale, soit générale.

Dans une *deuxième expérience,* deux cobayes ont été inoculés le 27 février 1929 avec le contenu de l'abcès local provenant d'un enfant d'un an revacciné par voie sous-cutanée avec un centième de milligramme de B. C. G. Les deux cobayes sont morts trois mois après d'infection intercurrente sans présenter la moindre lésion tuberculeuse locale ou générale.

Enfin, dans une *troisième expérience,* nous avons inoculé deux cobayes avec le contenu de l'abcès d'un des vaccinés chez qui la collection purulente persistait depuis neuf mois et s'était reproduite malgré deux ponctions. Chez les deux cobayes qui sont morts deux mois après l'inoculation, à la suite d'une intoxication due au changement de fourrage, nous n'avons trouvé ni lésions locales ni lésions générales.

Ainsi donc, malgré un séjour plus ou moins long dans l'organisme humain (cinq à neuf mois), le B. C. G. n'a montré aucune exaltation de virulence pour le cobaye.

10. Recherches sur la résistance des cobayes vaccinés par le B. C. G. a l'infection par des bacilles virulents. — Dans le but de rechercher quelle est la résistance des cobayes vaccinés par le B. C. G. vis-à-vis d'une infection avec des bacilles virulents, nous avons soumis un certain nombre de cobayes vaccinés par différentes voies et à des intervalles différents, à une injection d'épreuve avec de faibles doses (un dix-millième et un cent-millième de milligramme) de bacilles virulents de la souche bovine Vallée. Afin de pouvoir suivre de plus près l'apparition de la lésion locale, nous avons pratiqué cette inoculation par voie intradermique. Comme témoins, nous avons inoculé avec la même souche de bacilles six cobayes qui reçurent des doses d'un millionième, un cent-millième et un dix-millième de milligramme.

Voici, résumé brièvement, le résultat de ces expériences.

a) Cobayes témoins.

N° 1. — Inoculé avec un millionième de milligramme ; apparition du nodule au point d'inoculation après vingt-six jours. Survie de cinq mois et treize jours.

N° 2. — Même dose que le précédent. Apparition du nodule après dix-huit jours. Mort après cinq mois et deux jours.

N° 3. — Inoculé avec un cent-millième de milligramme. Apparition du nodule après dix-sept jours. Mort après six mois et deux jours.

N° 4. — Même dose que le précédent. Apparition du nodule après dix-huit jours. Mort après quatre mois et demi.

N° 5. — Inoculé avec un dix-millième de milligramme. Apparition du nodule après quatorze jours. Mort après deux mois. Tandis que les cobayes précédents présentaient tous une tuberculose généralisée, cet animal n'avait que de très discrètes lésions de tuberculose.

N° 6. — Même dose que le précédent. Apparition du nodule après douze jours. Mort après cinq mois.

b) Cobayes vaccinés.

Sur les quinze cobayes vaccinés que nous avons inoculés avec des bacilles virulents, six sont morts après un délai trop rapproché du moment de l'inoculation pour que la mort n'ait pas été due à des causes indépendantes de l'infection tuberculeuse. Aussi ne citerons-nous que les données relatives aux neuf autres.

N° 1. — Vacciné par voie péritonéale avec 1 centigramme de B. C. G. depuis cinq mois et dix jours. Inoculé avec un cent-millième de milligramme de bacilles virulents. Apparition du nodule après soixante jours. Mort après cinq mois.

N° 2. — Vacciné par voie péritonéale avec 1 centigramme de B. C. G. depuis cinq mois et quatre jours. Inoculé avec un cent-millième de milligramme de bacilles virulents. Apparition du nodule après soixante-douze jours. Mort après six mois et quatre jours.

N° 3. — Vacciné par voie péritonéale avec 1 centigramme de B. C. G. depuis cinq mois et quatre jours. Inoculé avec un cent-millième de milligramme de bacilles virulents. Apparition du nodule après quatre-vingts jours. Mort après six mois et neuf jours.

N° 4. — Vacciné par voie sous-cutanée depuis cinq mois, Inoculé avec un dix-millième de bacilles virulents. Apparition du nodule après soixante jours. Mort après un an et cinq jours.

N° 5. — Vacciné par voie intracardiaque avec un demi-centigramme de B. C. G. depuis quatre mois et huit jours. Inoculé avec un cent-millième de milligramme de bacilles virulents. Apparition du nodule après soixante-douze jours. Mort après six mois et cinq jours.

N° 6. — Vacciné dans les mêmes conditions que le précédent. Inoculé avec un dix-millième de milligramme de bacilles virulents Pas de nodule jusqu'au quatre-vingtième jour, date de la mort.

N° 7. — Vacciné par voie péritonéale avec 1 centigramme de B. C. G. depuis quatre mois et cinq jours. Inoculé avec un cent-millième de milligramme de bacilles virulents. Apparition du nodule après trente-quatre jours. Mort après quatre mois et quinze jours.

N° 8. — Vacciné par voie buccale avec 2 centigrammes de B. C. G. depuis deux mois et sept jours. Inoculé avec un dix-millième de milligramme de bacilles virulents. Apparition du nodule après vingt et un jours. Mort après six mois et deux jours.

N° 9. — Vacciné par voie sous-cutanée depuis un mois et huit jours. Inoculé avec un dix-millième de milligramme de bacilles virulents. Apparition du nodule après vingt et un jours. Mort après cinq mois et vingt jours.

Somme toute, nous n'avons pu constater chez les cobayes vaccinés qu'une légère augmentation de la résistance se traduisant par une survie un peu plus longue pour plus de la moitié d'entre eux, celle-ci dépassant dans ce cas six mois, une fois même un an, tandis que chez les cobayes témoins la survie a généralement été de cinq mois, atteignant une seule fois la durée de six mois. La différence principale réside dans l'intervalle (beaucoup plus long chez les vaccinés) de l'apparition du nodule primitif au point d'inoculation. Cet intervalle, variant en général de quatorze à dix-huit jours chez les témoins, est de soixante à quatre-vingts jours (sauf exception) chez les vaccinés. Nous n'insistons pas sur ce dernier phénomène, que l'un de nous a étudié minutieusement dans un mémoire (1) et une note (2) précédemment parus.

Comme on le voit, nos observations relativement au faible accroissement de la résistance chez les cobayes vaccinés par le B. C. G. confirment celles qui ont été déjà faites sur ce point par d'autres expérimentateurs.

11. Nombre des leucocytes et formule leucocytaire chez le cobaye infecté avec le B. C. G. — Nous avons pratiqué un certain nombre de déterminations sur les variations survenues dans la formule leucocytaire chez des cobayes inoculés précédemment avec une dose de 1 centigramme de B. C. G. par voie sous-cutanée ou par voie intrapéritonéale. Les cobayes soumis à notre observation ont été suivis pendant une durée de trois à quatorze mois tantôt journellement au début, tantôt, plus tard, à des intervalles plus éloignés. Voici le résultat global de nos expériences:

L'injection de B. C. G. détermine chez le cobaye une leucocytose modérée, de 13.000 à 15.000 leucocytes par millimètre cube; exceptionnellement de 20.000 à 30.000, maximum atteint généralement vers le troisième mois, à partir duquel nous assistons à un retour au taux normal de 9.000 à 12.000 leucocytes par millimètre cube.

(1) *Archives*, 1928, vol. I, p. 542.
(2) *C. R Soc. Biol.*, 1929, v. C, p. 916.

Cette leucocytose est accompagnée d'une légère polynucléose (jusqu'à 58 %), elle aussi passagère; cette polynucléose, par la suite, fait place à une mononucléose marquée qui va en augmentant jusqu'à 65,8 %. La diminution des éosinophiles, passagère également, ne va jamais jusqu'à la disparition complète de ces éléments.

A la suite de la réinfection avec des bacilles virulents à la dose d'un dix-millième et d'un cent-millième de milligramme pratiquée un mois et trois mois après l'injection du B. C. G., contrairement à ce qui se passe chez le cobaye tuberculeux, il ne se produit qu'une très légère leucocytose (13.000 à 16.000 leucocytes par millimètre cube); la polynucléose ne dépasse pas 69 % et revient bientôt à la normale, pour reprendre ensuite l'évolution caractéristique à l'infection par les bacilles tuberculeux virulents.

En somme, les modifications de l'aspect morphologique du sang chez le cobaye infecté par le B. C. G., aussi bien que les variations survenues à la suite de la réinfection par les bacilles virulents, diffèrent très nettement de celles que nous avons constatées dans les mêmes conditions chez le cobaye tuberculeux (1).

12. Conclusions. — De l'ensemble de cette étude expérimentale, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

a) L'injection de B. C. G. aux animaux de laboratoire (cobayes et lapins) n'influe en rien sur leur état général et ne diminue nullement leur résistance vis-à-vis d'autres infections intercurrentes : ils se comportent vis-à-vis de ces dernières exactement comme des animaux normaux.

b) L'inoculation de B. C. G. crée d'une façon constante un état d'allergie vis-à-vis de la tuberculine, quelle qu'ait été la voie d'inoculation des bacilles. Cette sensibilisation est moins intense, bien que constante, chez les cobayes inoculés par ingestion buccale.

c) Le B. C. G., quelle qu'ait été la voie d'inoculation, ne donne jamais lieu à une maladie grave; les lésions inflammatoires qui en sont la conséquence se résorbent toujours au bout d'un temps plus ou moins long. Au début, il existe dans l'organisme une généralisation non des lésions, mais des bacilles eux-mêmes. Cette dissémination ne donne jamais lieu, dans les points où les bacilles s'arrêtent, à des lésions macroscopiques. L'imprégnation de l'organisme par le vaccin est constante, l'action pathogène est nulle, et la résorption des lésions inflammatoires est la règle absolue.

(1) *Archives*, vol. I, p. 353.

L'inoculation par aspiration intrapulmonaire, la plus sévère de toutes, est aussi inoffensive que les autres. On a le droit de conclure que le bacille B. C. G. est pour le cobaye d'une innocuité absolue.

d) Jamais il ne nous a été possible d'exalter la virulence du B. C. G.; des cobayes inoculés avec des doses massives de ce bacille, puis soumis à des inoculations brutales et répétées de tuberculine, ont résisté constamment sans généralisation des lésions et sans la moindre nécrose des foyers inflammatoires. Le blocage préalable du tissu réticulo-endothélial qui abolit, vis-à-vis du bacille tuberculeux virulent, toute réaction de défense, est sans action sur l'infection par le B. C. G., preuve évidente du manque de toxicité de ce dernier. Enfin l'inoculation à des cobayes sains du contenu d'abcès expérimentaux obtenus par l'inoculation sous-cutanée du B. C. G. à l'homme ou aux animaux de laboratoire. n'a jamais révélé une exaltation quelconque de cette virulence à la suite du passage par un organisme étranger.

La différence profonde qui existe entre les propriétés pathogènes du bacille virulent et du bacille B. C. G. trouve encore son expression dans la différence des réactions leucocytaires provoquées par l'un et l'autre germe.

Voilà plus qu'il n'en faut pour convaincre les esprits les plus timorés de l'avirulence du B. C. G. L'application à l'homme des inoculations vaccinales ne fait que confirmer les résultats obtenus par l'expérimentation sur les animaux.

III. — *ORGANISATION ET MÉTHODES STATISTIQUES*

A. — Organisation.

Le vaccin B. C. G. que l'on emploie en Roumanie est préparé — pour la commodité de la distribution — dans deux centres distincts: à l'Institut des sérums et vaccins de Bucarest et à l'Institut d'Hygiène de Jassy; ce dernier alimente en vaccins tout le nord de la Moldavie, ainsi que la Bessarabie; le premier assure la distribution du vaccin dans tout le reste du royaume de Roumanie.

Ce vaccin provient d'une souche unique de B. C. G. fournie par le professeur A. Calmette; la préparation se fait exactement selon la méthode en usage à l'Institut Pasteur de Paris; aussi n'insis-

terons-nous pas sur les détails de cette préparation. Les cultures se font sur milieu de Sauton, d'un pH = 7,2. Le temps de séjour des cultures à l'étude est de vingt-cinq jours. L'émulsion vaccinale se fait de façon à ce que 1 centimètre cube d'émulsion contienne 5 milligrammes de corps microbiens (il s'agit ici, bien entendu, d'une émulsion destinée à être ingérée par voie buccale; les émulsions destinées à l'inoculation sous-cutanée contiennent d'un vingtième à un quarantième de milligramme de corps microbiens par centimètre cube.)

Dans le but d'assurer le maintien de l'avirulence, on interpose un passage par pomme de terre bilié entre deux séries de huit passages chacune, sur milieu de Sauton. L'avirulence du vaccin est régulièrement contrôlée toutes les trois semaines par inoculation aux cobayes. Jamais nous n'avons pu constater jusqu'ici la moindre exaltation de la virulence (voir le chapitre II); jamais de généralisations quelconques de la tuberculose dans l'organisme inoculé.

Le vaccin est préparé une fois pas semaine; le soir même de la préparation, on expédie au service sanitaire de chacune des villes comprises dans notre programme la quantité de vaccin suffisante pour le nombre probable de naissances hebdomadaires ; cette expédition se fait soit par la poste, soit par des courriers spéciaux que les villes intéressées envoient chaque semaine à Bucarest dans ce but. Chaque dose de vaccin est accompagnée des instructions nécessaires.

Le vaccin n'est pas mis dans le commerce et est distribué gratuitement à tous.

Dans chaque centre, la vaccination est assurée par le médecin en chef de la localité, assisté des médecins communaux et du personnel auxiliaire (agents sanitaires et sage-femmes communales) placé sous ses ordres.

Deux fiches individuelles sont établies pour chaque vacciné; l'une, contenant l'observation complète de l'enfant et de sa famille, reste entre les mains du médecin chef, qui la complète au fur et à mesure des visites domiciliaires et des revaccinations. La totalité de ces fiches est finalement centralisée à l'Institut Sérologique de Bucarest; l'autre fiche, servant de certificat de vaccination, demeure dans la famille du vacciné. Le médecin chef de chacun des centres où s'applique la méthode de vaccination adresse une ou deux fois par an au directeur de l'Institut des sérums et vaccins un rapport détaillé sur les résultats de la campagne.

Le mode d'emploi du vaccin est celui qui est adopté aujourd'hui partout, conformément aux instructions de l'Institut Pasteur de Paris : trois prises par voie buccale avec quarante-huit heures d'intervalle entre deux prises, dans les dix jours qui suivent la naissance; chaque dose journalière (2 centimètres cubes) représente 1 centigramme de corps microbiens. Les revaccinations se font en général au bout de douze à dix-huit mois; la deuxième revaccination se fait trois ans après la naissance. Ces revaccinations se pratiquent généralement par voie buccale avec les mêmes doses que lors de la première vaccination. Cependant, de plus en plus, on tend à adopter la revaccination par voie sous-cutanée avec des doses variant d'un quarantième à un vingtième de milligramme de corps bacillaires, après toutefois constatation d'une cutiréaction négative. Le vaccin injecté par voie sous-cutanée est généralement très bien supporté : on n'observe pas de réaction générale ni de modifications dans l'état de santé. Le minime inconvénient des petits abcès froids locaux, vite guéris par simple ponction avec une aiguille de seringue, et d'ailleurs tout à fait exceptionnel, ne constitue pas une difficulté d'ordre pratique réel et ne donne guère lieu à des protestations. Nous croyons que c'est là la méthode de revaccination qui finira pas s'imposer à l'avenir.

A Bucarest, les vaccinations sont organisées d'une façon particulièrement méthodique. La capitale, dont la population dépasse aujourd'hui 900.000 habitants, est divisée en quatre secteurs (ou mairies), divisés eux-mêmes en un certain nombre d'arrondissements ayant chacun à sa tête un médecin communal chargé de la police sanitaire et qui est assisté par un personnel auxiliaire d'agents sanitaires et de sages-femmes communales. Un médecin en chef, placé à la tête de tout le service sanitaire de la ville, coordonne l'ensemble du service de vaccinations antituberculeuses. Chacun des médecins communaux est informé journellement du nombre des déclarations de naissance enregistrées à l'état civil. Au moyen de son personnel auxiliaire, qui reçoit dans ce but une gratification supplémentaire, il assure la vaccination de tous les nouveau-nés indistinctement, sauf dans les familles qui refusent cette vaccination; la proportion des refus est faible et ne dépasse guère 3 à 4 %. Quant aux refus de revaccination, ils s'élèvent à 2,5 % environ. C'est ainsi que, pendant les mois d'avril et de mai 1929, on pratiqua 846 revaccinations contre 23 refus.

A chacun des quatre secteurs de la ville est attachée une équipe, composée d'un médecin et de cinq infirmières visiteuses payés par la commune; le rôle de ces équipes est de suivre à domicile

tous les vaccinés, de compléter les fiches individuelles et de pratiquer les revaccinations. Une cinquième équipe centrale, qui a son siège à l'Institut Sérologique, assure le contact permanent de l'Institut avec les autorités sanitaires de la capitale, coordonne l'ensemble du travail des équipes, participe au contrôle et aux revaccinations là où les moyens locaux sont insuffisants, et assure la classification, ainsi que le dépouillement des fiches individuelles provenant de toutes les régions du pays. Ainsi que nous le disions dans notre premier chapitre, le Conseil municipal de la capitale affecte annuellement un premier crédit de 900.000 lei, destiné à subvenir aux frais de la préparation du vaccin, et un second crédit de 960.000 lei, destiné à payer et entretenir les équipes de vaccinateurs.

Outre les vaccinations faites à domicile au fur et à mesure des naissances déclarées à l'office de l'état civil, tous les enfants sans distinction qui naissent soit à la Clinique obstétricale de la Faculté de médecine, soit dans différentes maisons d'accouchement dépendant de la mairie de Bucarest, sont vaccinés par les médecins de ces divers établissements, puis suivis et contrôlés à domicile par nos équipes de visiteuses.

En réalité, le quart environ des nouveau-nés échappe à la vaccination, la proportion des enfants vaccinés sur la totalité des naissances étant à Bucarest de 75 % environ. Ce chiffre de 25 % représentant la proportion des non-vaccinés est très loin de s'expliquer par des refus de vaccination qui, ainsi que nous le disions plus haut, ne dépassent pas 3,5 % pour la ville de Bucarest ; quant au reste, les deux causes principales qui ont rendu la vaccination impossible sont ou bien les déclarations de naissance tardives, retard trop souvent imputable au manque de sanctions prises par l'autorité administrative, ou bien les déclarations de domicile fausses ou incomplètes, accident qui n'est pas rare parmi la population plus ou moins nomade de certains quartiers pauvres. Une faible proportion de nouveau-nés sont dispensés de la vaccination par le médecin lui-même pour cause de débilité trop grande ou d'état fébrile à la naissance. Telle est, en résumé, l'organisation de la capitale au point de vue des vaccinations par le B. C. G.

A l'heure actuelle, en Roumanie, les centres urbains où la méthode de vaccination par le B. C. G. s'effectue d'une façon méthodique, sont au nombre de vingt-quatre, à savoir : Bucarest, Jași, Cluj, Craiova, Galati, Ploești, Braila, Arad, Timișoara, Turnu-Severin, Caracal, Slatina, Pitești, Targoviște, Giurgiu, Tulcea,

Bârlad, Botoșani, Chișinau, Brașov, Dragașani, Câmpulung, Deva, Targu-Frumos.

La vaccination s'effectue également dans les centres miniers et les centres d'ateliers de chemins de fer suivants : Reșita, Pietroșani, Simeria, Pascani.

Enfin, à titre d'essai, des vaccinations sont entreprises dans les trois centres ruraux suivants : Filipeși-de-Targ (Prahova), Budești (Ilfov), Sarsaulari (Durostor).

Le nombre actuel d'enfants vaccinés (juin 1929) dépasse 30.000. Les remarques générales que nous avons faites à propos des vaccinations à Bucarest s'appliquent également à l'ensemble du pays. C'est ainsi que le nombre des refus de vaccination (qui avait momentanément augmenté à la suite des campagnes de M. Lignières et de l'école de von Pirket) continue aujourd'hui, comme au début, à être minime et varie selon les localités entre 1,6 % et 6 %. Dans certaines villes (Braïla), on n'a eu jusqu'ici à enregistrer aucun refus.

La proportion de cas qui, pour des causes diverses (les mêmes que nous avons signalées plus haut), échappent à la vaccination varient entre 10 et 25 %. En voici quelques exemples :

Bucarest	75 %	25 %
Caracal	81,8 %	18,2 %
Campulung	85,3 %	14,7 %
Pitești	85,7 %	14,3 %
Chisinau	75 %	25 %
Galați	90,9 %	9,1 %
Craiova	76 %	24 %

B. — Etude statistique des documents.

Dès le début de l'emploi du B. C. G. pour la vaccination préventive des nouveau-nés, on s'est efforcé, dans tous les pays où cette méthode a été expérimentée, d'établir des statistiques aussi exactes que possible permettant d'apprécier l'efficacité des vaccinations. La façon de grouper les documents servant de base à cette statistique, ainsi que les conclusions que l'on en tirait, ont fait l'objet des critiques d'un certain nombre de statisticiens experts tels que MM. Greenwood, Rosenfeld, Götzl et d'autres qui reprochèrent aux premières statistiques publiées par M. Calmette de ne pas tenir un compte suffisant des méthodes adoptées aujourd'hui en matière de « statistique vitale ». Dans le but

d'échapper à ce reproche, nous avons tenu à nous conformer aussi exactement que possible aux indications techniques fournies par les statisticiens ayant pris part à la conférence du B. C. G., organisée par la section d'hygiène de la Société des Nations en 1928.

Il n'est pas douteux qu'établir une statistique qui serait l'expression rigoureuse de la réalité des faits n'est pas chose aisée dans le cas qui nous occupe; en effet, les causes exactes de la mortalité infantile ne sont pas toujours faciles à déterminer. Nous montrerons, dans un des chapitres suivants, comment cette difficulté n'est pas exclusivement d'ordre statistique, mais, avant tout, d'ordre médical; cela surtout à cause de l'incertitude fréquente où l'on se trouve relativement au diagnostic étiologique du décès.

Il est certain, d'autre part, que l'inobservance de certaines règles aujourd'hui parfaitement établies en matière de statistique appliquée à l'étude des maladies, peut conduire à des erreurs que nous croyons avoir évitées dans le travail qui va suivre.

Nous tenons à adresser tous nos remerciements au docteur Yves Biraud, chef du service de statistique à l'Institut d'Hygiène de la Faculté de médecine de Paris et attaché comme statisticien expert à la Société des Nations, pour les indications qu'il a bien voulu nous donner sur la manière de recueillir les observations au moyen de feuilles d'observations Standard, de rassembler le matériel documentaire, de le dépouiller, de l'élaborer et d'en tirer les conclusions.

Sans entrer ici dans le détail de la technique indiquée par lui, nous allons donner un aperçu général sur la façon dont nous avons procédé.

La méthode statistique employée aujourd'hui pour établir les chiffres de mortalité parmi les enfants vaccinés est celle des « tables de vie » *(Life tables)*; elle consiste à tenir compte dans le calcul du pourcentage de la mortalité de l'âge exact de chacun des vaccinés considéré à part; cette méthode permet de corriger certaines erreurs qui s'étaient glissées dans les calculs lors de la publication des premières statistiques.

Rappelons brièvement en quoi consiste la méthode des « tables de vie ». D'habitude, on calcule la mortalité infantile de 0 à 1 an en appliquant la formule suivante :

$$\text{Mortalité infantile} = K \frac{n}{N}$$

K représentant une constante qui peut être égale à 100, 1000, etc.; *n* représente le nombre total des morts de la naissance à douze mois au cours d'une année; et *N* le nombre total des naissances au cours de cette même année. Faisons, par exemple, K = 1.000; le calcul de la formule ci-dessus nous donnera la mortalité générale sur un nombre de 1.000 enfants qui auraient été exposés pendant douze mois consécutifs aux causes diverses de mortalité.

L'on comprend facilement que cette formule si simple ne peut pas être appliquée dès qu'il s'agit de calculer la mortalité chez les enfants vaccinés par le B. C. G. En effet, bon nombre d'entre eux, pour des causes différentes, n'atteignent pas l'âge de douze mois et meurent avant ce terme au bout de temps variables. Un enfant âgé de sept mois, par exemple, n'a été exposé aux diverses causes de mortalité que pendant un espace de temps égal à sept mois; s'il meurt à cet âge et que malgré cela on le fasse entrer dans un calcul qui porte sur douze mois entiers, l'on voit de suite que le résultat sera faussé et que l'on obtiendra finalement un pourcentage trop faible.

La méthode des « tables de vie » tient compte de cette cause d'erreur et commence par établir le pourcentage de la mortalité non pas sur l'ensemble d'une année, mais bien sur chaque mois pris à part. Si, en effet, au cours du premier mois de vie, la totalité des nouveau-nés est exposée aux mêmes causes de mortalité, il n'en est pas de même des mois suivants; aussi le pourcentage du deuxième mois devra-t-il être établi *sur le rapport existant entre le chiffre des morts survenues au cours de ce mois et le chiffre initial des nouveau-nés diminué du chiffre des décès survenus au cours du mois précédent.*

Si bien que le pourcentage annuel de la mortalité chez les enfants par le B. C. G. devra être exprimé par la somme des pourcentages calculés pour chaque mois à part.

Dès lors, pour établir un calcul, on imagine une population fictive de 100.000 enfants nouveau-nés qui auraient été successivement exposés à la mortalité réelle de chaque mois. L'on tient compte de cette façon du facteur variable de l'âge et l'on obtient le pourcentage de la mortalité infantile avec une approximation beaucoup plus voisine de la réalité.

Voici maintenant quelques détails sur la façon dont nous avons opéré : au mois d'août 1928, nous avons fait demander à tous les médecins ayant pratiqué la vaccination par le B. C. G. de nous envoyer *pour chacun de leurs vaccinés* une fiche Standard répon-

dant à un formulaire déterminé et comportant les rubriques suivantes: 1° un numéro d'ordre; 2° le nom du vacciné; 3° son adresse; 4° la date de la naissance; 5° la date des vaccinations; 6° l'état de santé actuel ou bien la date à laquelle l'enfant a été perdu de vue ; 7° (en cas de décès) la date et la cause de la mort ; 8° le contact bacillifère (s'il y a lieu) ; 9° la date des revaccinations ; 10° les observations diverses notées par le médecin.

Ce matériel documentaire nous est parvenu en deux séries : l'une comprenant 12.111 observations allant du début des vaccinations jusqu'en septembre 1928; une seconde série de 7.089 observations comprenant les observations n'ayant pas été transmises lors du premier envoi et allant jusqu'au 1er mars 1929. A ce second envoi était joint le complément d'observations du premier comprenant l'intervalle de septembre 1928 à mars 1929. Notre travail statistique allait donc porter sur un ensemble de 19.200 observations et s'arrêtait au 1er mars 1929.

Comme les réponses reçues étaient loin d'être toutes complètes et de correspondre toujours au formulaire-type envoyé, nous nous sommes vus obligés de procéder à un triage des observations et d'éliminer toutes celles qui ne donnaient pas un minimum d'indications; ce minimum comprenait :

La date de la naissance,

La date des vaccinations,

La date du décès ou du moment où l'enfant avait été perdu de vue.

C'est ainsi que nous avons éliminé de notre premier groupe un nombre de 1665 observations qui ne comprenaient pas toutes ces données essentielles. En sorte que, en définitive, 10.447 observations suffisamment complètes pour pouvoir servir de base à notre statistique ont été retenues.

Quant au second groupe de 7.089 observations, il répondait suffisamment aux exigences formulées pour que nous ayons pu l'employer intégralement.

Notre enquête a donc porté sur un ensemble de 17.535 cas, dont l'étude a été faite selon les règles précises aujourd'hui en usage dans la science statistique. Il est inutile de revenir ici sur les détails de cette technique.

IV. — *INNOCUITÉ DE LA VACCINATION PAR LE B. C. G. INFLUENCE DE LA VACCINATION SUR LA MORTALITÉ GÉNÉRALE*

L'inoculation du B. C. G., quelle que soit la voie d'introduction du vaccin, est inoffensive, c'est-à-dire qu'elle n'a aucun retentissement d'ordre pathologique sur la santé générale. Il ne provoque, même à fortes doses, qu'une lésion locale (petit abcès froid s'il s'agit d'une inoculation sous la peau, abcès limité s'il s'agit d'injection intrapéritonéale chez les animaux de laboratoire, exsudat alvéolaire sans tendance à l'extension et vite résorbé s'il s'agit d'une imprégnation expérimentale des poumons, soit par voie intraveineuse, soit par aspiration intrapulmonaire). Il n'existe aucune tendance à la généralisation des lésions, aucune tendance à la dégénérescence caséeuse des éléments inflammatoires.

D'autre part, la création d'un état allergique si constant, ainsi que nous l'avons montré plus haut chez les cobayes inoculés par le B. C. G., est des plus inconstantes chez les enfants vaccinés; il manque dans un bon nombre de cas, sans qu'il soit possible de donner un pourcentage exact des réactions négatives. Nos observations concordent à ce point de vue avec celles que Sayé (de Barcelone), Léon Bernard, Weill-Hallé et d'autres ont publiées. N'oublions pas que cette absence de l'allergie tuberculinique chez certains des enfants vaccinés est l'un des arguments invoqués par l'école de von Pirket pour dénier à cette vaccination une efficacité préventive certaine. N'oublions pas non plus que la grosse difficulté pour établir, chez l'homme, la part qui, dans la création de l'allergie, revient au B. C. G. employé comme antigène, c'est qu'il est pratiquement à peu près impossible de mettre les enfants vaccinés à l'abri des contaminations accidentelles par des bacilles virulents.

Ce n'est pas ici le lieu de citer les travaux de laboratoire si nombreux qui ont permis d'affirmer l'innocuité du B. C. G.; les petits rongeurs de laboratoire, les bovidés, les équidés, les capridés, les singes (grands et petits), etc., ont été mis à contribution par les expérimentateurs; la réponse a été la même dans tous les cas. Le B. C. G. introduit dans l'organisme ne donne lieu à aucune réaction susceptible de troubler en quoi que ce soit l'équilibre physiologique normal si cet organisme est indemne de tuberculose. L'organisme se défend victorieusement par le mécanisme des réactions inflammatoires si bien étudié aujourd'hui, et que cer-

tains ont cru pouvoir interpréter comme des manifestations d'ordre pathologique, alors qu'il s'agissait en réalité de réactions d'immunité cellulaire disparaissant sans laisser de trace, une fois le processus de résorption terminé. Les affirmations des rares expérimentateurs qui ont signalé chez les animaux inoculés des lésions à marche progressive n'ont jamais pu être confirmées : il s'est agi là incontestablement ou de fautes expérimentales ou d'erreurs d'interprétation.

Y a-t-il une démonstation plus ingénieuse et plus élégante à la fois de l'avirulence du B. C. G. que celle donnée par Maximoff, alors que ce savant démontre que les cultures de tissus infectées expérimentalement par un bacille tuberculeux virulent donnent lieu à la formation de follicules tuberculeux dont les éléments, au contact du bacille de Koch et de ses produits toxiques, ne tardent pas à présenter les phénomènes classiques de la nécrose caséeuse, alors que la formation *in vitro* de tubercules expérimentaux provoqués par le B. C. G. n'est suivie d'aucun phénomène de nécrose? Cette absence de virulence du B. C. G. est devenue aujourd'hui, à force d'avoir été constatée et contrôlée, un véritable truisme sur lequel il est inutile d'insister.

Les mêmes observations s'appliquent à l'inoculation du B. C. G. aux enfants nouveau-nés. Il existe aujourd'hui des centaines de mille de nourrissons qui ont ingéré le vaccin par voie buccale, sans que, sur ce nombre énorme, l'on ait pu relever un fait démontrant avec certitude l'action nocive du vaccin. Il s'agit là, bien entendu, du B. C. G. administré à des nourrissons en bon état de santé et n'ayant été l'objet d'aucune infection antérieure par des bacilles tuberculeux virulents venus du dehors. Il suffit de parcourir la littérature considérable publiée sur cette question pour se convaincre aujourd'hui que même les cliniciens, qui au début avaient manifesté à ce sujet quelques craintes, considèrent aujourd'hui la méthode de vaccination par le B. C. G. comme parfaitement inoffensive. A la réunion des experts qui eut lieu en octobre 1928 à l'Institut Pasteur de Paris, sous les auspices du Comité d'Hygiène de la Société des Nations, les conclusions formulées par la Section de clinique furent absolument formelles et la question d'innocuité peut être considérée aujourd'hui comme jugée. L'exaltation éventuelle de la virulence, qui fut à un moment donné l'objet des appréhensions de l'école de von Pirket, n'a en effet jamais pu être démontrée ni cliniquement ni expérimentalement. Est-il une meilleure preuve logique de cette innocuité que l'étonnant abaissement de la mortalité générale chez les enfants ayant

subi l'imprégnation par le B. C. G. et dont il va être question plus loin ?

Notre expérience roumaine ne peut que confirmer l'opinion généralement admise aujourd'hui. « Pas d'accidents à la suite des vaccinations » ; « la vaccination est absolument inoffensive » : tel est le refrain que nous retrouvons sans exception dans les rapports médicaux que nous avons reçus à l'Institut Sérologique de la part des médecins qui pratiquent la méthode. On chercherait en vain dans le lecture de ces rapports quelque observation qui pût faire douter d'une affirmation aussi générale.

Symptomatologie clinique de l'imprégnation par le B. C. G.

Lorsque nous parlons d'innocuité, nous entendons par là l'absence de manifestations consécutives à l'ingestion du B. C. G. et capables d'altérer en quoi que ce soit la santé générale. Par contre, il existe une symptomatologie de l'imprégnation vaccinale, symptomatologie d'ordinaire, à tel point insignifiante cliniquement, qu'elle passe presque toujours inaperçue, mais qui, dans des cas assez rares, peut se révéler par un certain nombre de signes qu'il est bon de connaître.

A ce point de vue, il importe de distinguer :

a) La primo-vaccination par voie buccale telle qu'on la pratique chez les nouveau-nés ;

b) La revaccination par la même voie ;

c) La primo-vaccination par voie sous-cutanée chez les individus réagissant négativement à la cutiréaction par la tuberculine ;

d) La revaccination par voie sous-cutanée.

Dans le premier cas (primo-vaccination par voie buccale chez les nouveau-nés), la symptomatologie cliniquement appréciable est généralement nulle dans la presque totalité des cas. Cependant un certain nombre de médecins ont signalé parfois à la suite de la vaccination de légères poussées d'entérite, sans caractère spécial, vite guéries par un peu de diète ou quelques potions à l'acide lactique. Ces cas sont d'ailleurs rares et l'entérite disparaît rapidement sans laisser de traces. Le docteur Witner-Rosenthal (de Jassy) nous affirme qu'à la maternité de Jassy il est parvenu à éviter complètement les poussées entéritiques en faisant ingérer le vaccin exactement au milieu de l'intervalle de temps qui sépare deux tétées. L'on n'a guère signalé de poussées

fébriles postvaccinales, non plus que de diminution ou d'arrêt dans la croissance ou l'augmentation régulière du poids. La seule manifestation relativement plus fréquente est un certain retentissement ganglionnaire inappréciable dans la grande majorité des cas ; il a été néanmoins signalé par plusieurs observateurs roumains ; c'est ainsi que, quelques jours après l'ingestion du B. C. G., on constate parfois une légère hypertrophie de certains groupes ganglionnaires, cervicaux, sous-maxillaires, inguinaux et même trachéobronchiques, constatés à l'examen radiologique, sans que pour cela la santé générale s'en ressente ou que le développement de l'enfant soit le moins du monde retardé. Ces micropolyadénites sont l'expression de la dissémination du vaccin dans l'organisme.

Ainsi donc la primo-vaccination par voie buccale n'est pratiquement suivie d'aucun accident. Tous les praticiens roumains sont d'accord sur ce point.

Dans le second cas (revaccination par voie buccale, pratiquée un an ou un an et demi après la première), un certain nombre de médecins ont signalé une légère élévation thermique comprise entre 37°2 et 37°8 (température axillaire) et s'étant prolongée pendant douze à trente jours sans que d'ailleurs la santé générale en ait été éprouvée le moins du monde. Le fait est intéressant à noter. Il prouve, en effet, qu'il y a bien effectivement résorption d'une certaine quantité de vaccin par voie intestinale, même chez l'enfant ayant dépassé la première année de vie. Quant à l'origine de cette élévation thermique (d'ailleurs très inconstante), il est bien difficile de dire s'il faut la chercher dans la persistance de germes provenant de la primo-vaccination (hypothèse assez invraisemblable), ou bien s'il ne s'agit pas plutôt de germes provenant d'une infection tuberculeuse ultérieure. A part cette constatation, aucune manifestation autre n'a été signalée au cours de revaccinations par voie buccale, et l'on n'a noté aucun accident portant atteinte à la santé générale de l'enfant.

Le troisième et le quatrième groupe comprennent les inoculations du B. C. G. par voie sous-cutanée. Nous ne possédons aucune expérience en ce qui concerne la primo-vaccination par voie sous-cutanée chez le nouveau-né, toutes se faisant en Roumanie par voie buccale. Nous possédons, par contre, un certain nombre de cas où le vaccin fut administré par voie sous-cutanée chez les adultes non vaccinés antérieurement et ne réagissant pas à la cutiréaction tuberculinique (vaccinations faites à Bucarest dans une école d'apprentis, sur le modèle de l'expérience de Heimebck

à Oslo, puis sur un certain nombre de militaires indemnes de toute réaction allergique). Nous n'avons eu à signaler absolument aucun accident d'ordre général; dans une faible proportion de cas, il se produisit au point d'inoculation (ainsi que la chose a été observée ailleurs), trois à sept semaines après l'injection, un petit abcès froid sans retentissement ganglionnaire appréciable, se résorbant souvent spontanément et qu'il suffit de ponctionner dans le cas contraire pour le voir rapidement disparaître. Cette réaction reste purement locale et ne cause aucun trouble de l'état général.

La réaction locale qui suit la revaccination par voie sous-cutanée est souvent plus prononcée, surtout si le sujet vit en milieu tuberculeux. Le docteur Laugier (de Craiova), dont l'expérience personnelle en matière de vaccination par le B. C. G. est considérable, a eu l'occasion de revacciner par voie sous-cutanée quatre-vingt-quinze enfants, un an après la primo-vaccination par voie buccale. Sur ce total, dix ont présenté au point de l'inoculation un nodule inflammatoire qui se résorba spontanément dans un cas et nécessita dans les autres une ponction évacuatrice et même une incision plus large de la poche. Ces nodules ont fait leur apparition d'un mois à trois mois après l'injection, au bout de deux mois dans la plupart des cas. Ces réactions locales se sont souvent accompagnées d'un état fébrile. La statistique du docteur Laugier présente une proportion de nodules suppurés plus forte que la plupart des autres observateurs roumains. Mais il faut ajouter que ces dix cas se rapportent tous à des enfants vivant en contact bacillifère certain. Aussi l'auteur est-il d'avis que, tout au moins pour les enfants vivant en contact bacillifère et qui n'ont pas été isolés après la primo-vaccination, il vaudrait mieux revacciner par voie buccale et abandonner la voie sous-cutanée. Il y a là incontestablement un point digne d'attirer l'attention et qui doit être soumis à une étude méthodique.

Il faut se garder d'attribuer à quelque action nocive du B. C. G. certains accidents apparus peu de temps après la vaccination et qui constituent de simples coïncidences. Plusieurs observateurs, en Roumanie, ont signalé cette cause d'erreur. C'est ainsi que bien des adénopathies constatées chez certains enfants à la suite de l'ingestion du vaccin ne présentent souvent aucune relation étiologique avec ce dernier et ont bien souvent une origine syphilitique. Le docteur Mârtz en rapporte un certain nombre de cas. En voici un à titre d'exemple :

Observation. — Enfant M. P... ; apparition quelque temps

après la vaccination d'une polyadénite axillaire et inguinale, avec ganglions dépassant parfois le volume d'une noisette. La mère avait eu précédemment sept grossesses; les sept enfants étaient mort-nés. L'hypothèse d'hérédo-syphilis était des plus probables. Soumis au traitement mercuriel, l'enfant guérit rapidement.

Dans quelques cas, on constate chez les petits vaccinés un certain état de dystrophie ou de retard dans la croissance. Ce même syndrome, on le constate, dans le même milieu, chez des enfants n'ayant pas été vaccinés : il s'agit là d'un état de misère physiologique dû à la carence alimentaire et aux mauvaises conditions d'hygiène au milieu desquelles vivent ces enfants.

Lors de la dernière épidémie de grippe en Roumanie, qui fut caractérisée par le nombre considérable de complications à pneumocoques (otites et broncho-pneumonies souvent mortelles), plusieurs observateurs constatèrent au cours des revaccinations des cas de broncho-pneumonie survenus peu après l'inoculation ou l'ingestion du vaccin. C'est ainsi que le docteur Leugier a pu observer au cours des revaccinations par voie sous-cutanée, pendant l'épidémie de grippe de 1929, trois cas de broncho-pneumonie mortels, la mort étant survenue cinq, sept et douze jours après l'injection de B. C. G. sous la peau, alors qu'aucune réaction locale ne s'était encore produite au point d'inoculation. A ce moment, des cas semblables de broncho-pneumonie grave survenaient, dans le même milieu, chez des enfants qui n'avaient été soumis à aucune revaccination. Il s'agit là, à n'en pas douter, de coïncidences qui peuvent ne pas être rares lorsque les revaccinations se font en milieu épidémique.

Par contre, les observations abondent de maladies intercurrentes (rougeole, grippe, coqueluche, scarlatine, etc.) survenues peu après la revaccination et dont l'allure n'a nullement été aggravée du fait de cette revaccination.

Il y a donc, on le voit, dans la constatation de coïncidences semblables, une cause d'erreur possible qu'il importait de signaler.

Recherches histopathologiques chez des enfants vaccinés par le B. C. G. et morts de maladies intercurrentes.

L'un des desiderata exprimés par les cliniciens ayant pris part à la Conférence du B. C. G. d'octobre 1928 a été de poursuivre aussi méthodiquement que possible l'étude macroscopique et microscopique des organes chez les enfants vaccinés par le

B. C. G. et morts dans la suite d'affections diverses. En effet, à ce point de vue, les données fournies par la pathologie humaine sont rares. Le sort des bacilles dans l'organisme a été poursuivi par bon nombre d'auteurs chez les animaux inoculés par le B. C. G.; les réactions inflammatoires, la constance et la rapidité avec laquelle les bactéries sont résorbées ont été maintes fois décrites. Au contraire, peu d'auteurs ont eu l'occasion de poursuivre la même recherche chez l'homme; Girod et Debarge en 1927 (1), Jakhnis (2) la même année, rapportent quelques cas de ce genre. Nous réunissons ici vingt-deux cas d'autopsie, dont cinq sont dus à MM. M. Ciuca, Franke et Witner-Rosenthal (1928) (3) ; un à MM. M. Nasta et T. Veber (4) et seize à MM. M. Manicatide et J. Nicolau (5).

Observations de MM. Ciuca Francke et Witner-Rosenthal

Observation I. — Enfant M. B..., née à terme (3150 grammes) vaccinée avec le B. C. G. les premiers jours après la naissance. Nourrie au sein ; atteinte de muguet vingt-six jours après la naissance, quinze jours plus tard présente des phénomènes de gastro-entérite et succombe au bout de vingt jours à l'âge de deux mois et quatre jours. A l'autopsie faite par le docteur Balan, on ne constate aucune lésion macroscopique de tuberculose dans les ganglions ou dans les autres organes. Lésions congestives sur tout le tractus de l'intestin grêle et du côlon. A l'examen histologique des organes, on constate l'absence complète de lésions nécrotiques et de tubercules. *Dans les ganglions mésentériques et dans la rate, on constate des îlots appréciables de tissu conjonctif.*

Dans les ganglions, 20 % des éléments cytologiques sont représentés par des cellules réticulo-endothéliales. Dans les poumons, on constate des lésions de bronchite avec congestion pulmonaire ; *aucune formation folliculaire ou tuberculeuse ; aucun foyer de nécrose.*

Observation 2. — C. C..., né à terme (3700 grammes), vacciné par le B. C. G. dans les premiers jours après la naissance ; alimentation mixte ; cutiréaction par la tuberculine négative douze jours et qua-

(1) Girod et Debarge : « A propos du vaccin B. C. G. Vérification anatomique chez un nouveau-né vacciné » (*Rev. Méd. de la Suisse romande*, 1927 ; p. 1001).

(2) Jakhnis : « La prémunition des nouveau-nés par le B. C. G. » (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1927, v. 41, p. 1045).

(3) M. Ciuca, M. Franke et Z. Witner-Rosenthal : « Vaccination au B. C. G. et son innocuité » (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1929, v. 43, p. 168).

(4) M. Nasta et T. Veber : « Vaccinarea antituberculoasa a noilor nascuți prin vaccinul Calmette B. C. G. » (*Rev. Stiințelor Medicale*, 1928, n° 12).

(5) M. Manicatide et J. Nicolau : « Seize cas de nouveau-nés vaccinés par le B. C. G. et morts de maladies intercurrentes » (*Archives*, vol. 2, 1929, n° 1).

rante jours après la naissance. Vers la fin du second mois, l'enfant est atteint de pyodermie et d'entérocolite, auxquelles il succombe au bout de quinze jours, âgé de deux mois et demi.

L'autopsie a été pratiquée par le docteur Balan ; on constate des lésions pustuleuses étendues de la peau ; une légère congestion du foie et de l'intestin grêle, dont la muqueuse présente des plages hémorragiques. Ganglions trachéo-bronchiques et mésentériques très réduits de volume.

A l'examen histologique des coupes, on ne constate ni follicules, ni tubercules, ni lésions nécrotiques quelconques dans les ganglions et les autres organes. Congestion marquée de la rate sans modification structurale. Sur les coupes du rein, on constate une congestion intense avec rétraction glomérulaire et desquamation épithéliale intense.

Observation 3. — I. D..., né à terme ; mère syphilitique ; vacciné dans les premiers jours après la naissance. A ce moment, il pesait moins de 3000 grammes. L'enfant, très débile, a été soumis à un traitement par le néosalvarsan, bien que la réaction de Bordet-Wasserman fût négative ; il a continué à décroître en poids et a fini par mourir de staphylococcie dans un état de complète cachexie, à l'âge de deux mois et demi.

A l'autopsie, on ne constate pas de lésions macroscopiques pouvant faire songer à la tuberculose, ni dans les ganglions, ni dans les autres organes ; les poumons sont très congestionnés et présentent des foyers de broncho-pneumonie.

L'examen cytologique des organes, et du système ganglionnaire en particulier, permet de constater le passage du B. C. G. dans les ganglions mésentériques, ainsi que les modifications produites par ce dernier deux mois après la vaccination ; on y constate également des lésions exactement semblables aux lésions en voie de guérison décrites par Coulaud chez les lapins. La localisation des lésions est strictement limitée aux ganglions mésentériques ; les cobayes inoculés avec un broyage de ganglions mésentériques ou des différents viscères thoraco-abdominaux sont restés indemnes de tuberculose. L'aspect microscopique de ces lésions est caractérisé par la présence de formations folliculaires entourant des masses de bacilles acido-résistants en voie de désintégration. Parmi ces follicules, les uns sont en pleine période inflammatoire, avec afflux abondant de polynucléaires et de macrophages ; les autres sont en pleine régression et en voie de transformation fibreuse.

Ni les ganglions trachéobronchiques, ni les autres organes ne présentent à l'examen microscopique de lésions tuberculeuses.

Un cobaye inoculé dans le péritoine avec le broyage de ganglions mésentériques est mort après trente jours de broncho-pneumonie sans présenter aucune lésion tuberculeuse.

Observation 4. — Enfant provenant d'un milieu tuberculeux dans lequel deux autres enfants étaient morts de méningite, l'un à l'âge de dix mois et l'autre à l'âge de douze mois. Cet enfant qui, jusqu'à ce moment, était resté en parfaite santé, meurt, âgé de huit mois, d'une

méningite purulente aiguë due au cocco-bacille de Pfeiffer isolé en culture pure du liquide céphalo-rachidien.

A l'examen macroscopique et microscopique des organes, et en particulier du système ganglionnaire, aucune lésion tuberculeuse ; pas de bacilles acido-résistants.

Observation 5. — I. S..., vacciné à la naissance; cutiréaction à la tuberculine négative à l'âge de neuf mois; à l'âge de douze mois, présente à la suite d'une varicelle et d'une coqueluche des troubles gastro-intestinaux accompagnés de fièvre. Au cinquantième jour de la maladie, convulsions et vomissements; mort au bout de vingt-quatre heures. Dans l'urine, on constate la présence de très nombeux cylindres granuleux.

A l'autopsie, on constate un œdème aigu du poumon et des lésions de néphite aiguë. A l'examen microscopique, aucune lésion tuberculeuse dans aucun des organes.

Voici maintenant une observation due à MM. Nasta et T. Veber :

Observation 6. — C. R..., né et vacciné à la maternité de Bucarest en janvier 1927. Il succombe, âgé de quatre mois, avec le diagnostic de broncho-pneumonie disséminée dans les deux poumons; sur les coupes, on ne constate aucune lésion tuberculeuse. On ne trouve pas de bacilles acido-résistants. Les ganglions broyés et inoculés à deux cobayes, ainsi que des fragments de poumons, n'ont déterminé l'apparition d'aucune tuberculose.

Les observations qui suivent sont dues à MM. Manicatide et I. Nicolau. Elles sont reproduites d'après un travail paru dans les *Archives Roumaines de Pathologie expérimentale* (*loc. cit.*).

Observation 7. — Angela V..., sexe féminin, âgée de trois semaines. Entre dans le service le 5 novembre 1928.

Père sain. Chez la mère, réaction de Bordet-Wassermann positive intense.

Née à terme à la Maternité. Vaccinée par le B. C. G. Allaitement au sein.

Début de la maladie il y a cinq jours, avec fièvre, diarrhée, vomissements.

Etat général mauvais. Succombe le 3 décembre 1928.

Diagnostic. — Hypotrophie, hérédo-syphilis, troubles de nutrition, muguet.

Protocole de nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Congestion intense dans les régions postéro-inférieures des deux poumons, particulièrement dans celui de droite. Des fragments prélevés à ce niveau présentent la docimasie négative.

Légère hyperhémie du foie.

Les ganglions trachéobronchiques et mésentériques d'aspect normal.

Examen microscopique (1).— Ganglions mésentériques. — Très nom-

(1) A l'examen microscopique, nous donnons une description détaillée seulement pour les ganglions mésentériques. Pour les autres organes, comme nous n'avons jamais trouvé des lésions qu'on pourrait attribuer au B. C. G., nous nous contentons d'une description beaucoup plus sommaire et quelquefois d'une simple indication.

breuses travées épaisses de tissu conjonctif qui s'insinuent parmi les cellules et parcourent tout le territoire ganglionnaire. Les ganglions présentent un aspect général uniforme, de sorte qu'il est difficile de déterminer une limite de séparation entre les substances corticale et médullaire.

Rares follicules, sans centres germinatifs, dans la substance corticale.

La paroi des vaisseaux sanguins est très épaissie.

Foie : très hyperhémié, présente des foyers de sclérose manifeste dans les espaces de Kiernan.

Rate : énorme congestion ; les vaisseaux sont gorgés de sang, les cellules du réticulum pleines de pigment.

Reins : forte congestion.

Observation 8. — Lenuța R..., sexe féminin, âgée de deux mois et demi. Est admise à la clinique le 5 juillet 1928.

Parents sains. Née à terme à la Maternité, accouchement dystocique.

Poids à la naissance : 4300 grammes. Vaccinée par le B. C. G. Allaitement au sein jusqu'à un mois, allaitement mixte, très défectueux après.

A l'entrée, l'enfant présente le tableau classique de l'athrepsie.

Légers signes de congestion aux deux bases pulmonaires. Le foie dépasse d'un travers de doigt le rebord costal, la rate est légèrement augmentée de volume.

A l'examen radioscopique, on ne trouve pas de lésion pleuro-pulmonaire.

Décès le 11 juillet 1929.

Diagnostic. — Athrepsie et choléra infantile.

Protocole de nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Congestion aux deux bases pulmonaires. A la section s'écoule un liquide spumeux. Dans le lobe supérieur du poumon gauche, on trouve une petite région densifiée, jaunâtre, triangulaire, le sommet en dedans et la base en dehors.

Foie : dégénérescence graisseuse très accentuée.

Rate : normale.

Reins : très congestionnés.

Les ganglions mésentériques sont très augmentés de volume.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — La capsule envoie dans le tissu ganglionnaire de nombreuses travées conjonctives très épaisses.

Le sinus marginal est inexistant.

Dans la substance corticale, de très rares follicules, en majorité dépourvus de centres germinatifs. Ici et là, quelques follicules sclérosés.

Les cordons lymphoïdes médullaires bien dessinés. Prolifération des cellules endothéliales des sinus, surtout médullaires, avec évident épaississement des fibrilles du réticulum.

La paroi des vaisseaux sanguins est très épaisse.

Poumons : hyperhémie.

Foie : dégénérescence graisseuse très accentuée.

Rate, rein : lésions sans importance.

Observation 9. — Natalia M..., sexe féminin, âgée de trois mois.
Entre dans le service le 18 septembre 1928.
Parents sains, premier enfant.
Née à terme à la Maternité. Poids à la naissance, 4500 grammes.
Vaccinée par le B. C. G. Allaitement au sein.
A l'entrée, l'enfant présente les symptômes d'un choléra infantile grave avec pyodermite Fièvre : 40° C. Succombe le lendemain.
Diagnostic. — Choléra infantile, pyélonéphrite.
Protocole de nécropsie (docteur Popovici-Lupa). — Poumons, rien d'important.
Le cœur droit flasque, le gauche légèrement hypertrophié.
Foie : hyperhémie intense du lobe droit, nombreux îlots de dégénérescence graisseuse dans le lobe gauche.
Rate : augmentée de volume, scléreuse.
Reins : très congestionnés, la substance corticale très augmentée de volume, œdématiée. Les pyramides sont atrophiées. Un liquide abondant purulent s'écoule des calices.
Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Les sinus très apparents et très œdématiés. Nombreux follicules, dont quelques-uns avec des centres germinatifs. Les cordons lymphoïdes très bien dessinés. Prolifération conjonctive modérée. Le nombre des cellules endothéliales nettement augmenté.
Foie : congestion, dégénérescence graisseuse.
Rate : rien d'important.
Reins : périnéphrite, nombreux abcès miliaires disséminés dans l'épaisseur du parenchyme rénal. Les parois des calices et du bassinet congestionnés et recouverts d'un exsudat purulent.

Observation 10. — Simano I..., sexe féminin, âgée de quatre mois.
Admise à la clinique le 22 septembre 1928.
Parents sains. Née à terme, poids à la naissance : 3800 grammes.
Vaccinée par le B. C. G. Allaitement au sein jusqu'à deux mois et demi; depuis, allaitement mixte.
Début il y a deux semaines avec fièvre, vomissements et des selles liquides verdâtres.
A l'entrée, l'enfant présente les symptômes d'un choléra infantile grave, avec des manifestations nerveuses (convulsions cloniques et toniques, strabisme convergent, etc.). Mauvais état général. Décès le lendemain.
Diagnostic. — Choléra infantile.
Protocole de nécropsie. — Hyperhémie aux deux bases pulmonaires. La consistance du tissu légèrement augmentée. Un nodule broncho-pneumonique dans le lobe inférieur gauche.
Foie : congestion très nette.
Rate, reins : rien d'important.
Les ganglions mésentériques et trachéobronchiques d'aspect normal.
Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Tableau histopathologique presque identique à celui présenté dans l'observation précédente.
Poumons : dans le nodule broncho-pneumonique, on n'a trouvé ni lésion tuberculeuse, ni bacilles acido-résistants.
Rien d'important dans les autres organes.

Observation 11. — Letitia S..., sexe féminin, âgée de treize mois. Admise à l'hôpital le 20 juin 1928.

L'enfant est apportée à l'hôpital par une personne qui n'est pas de la famille et qui ne peut fournir des indications anamnésiques précises. Les renseignements pris à la Maternité nous confirment que l'enfant a été vaccinée par le B. C. G.

A l'entrée, on trouve des signes évidents de rachitisme et une micropolyadénopathie généralisée. Foyer broncho-pneumonique du côté du poumon gauche. Foie augmenté de volume.

Rien d'important du côté des autres organes.

La cutiréaction à la tuberculine a été négative.

A l'examen radioscopique, on trouve une opacité homogène périhilaire droite et une autre opacité dans la région sous-claviculaire gauche.

Le 27 juillet s'installe un complexus symptomatique toxique rapide, et l'enfant est emportée.

Diagnostic. — Broncho-pneumonie et choléra infantile.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Poumons augmentés de volume, pâles, emphysémateux sur les bords, congestionnés aux bases, surtout à la base du poumon gauche, où on trouve une région plus compacte, plus dense. A ce niveau, sur la tranche de section, on voit des gouttelettes de pus jaune verdâtre sourdre des bronches coupées.

Foie : dégénérescence graisseuse très accentuée.

Rate : légère sclérose.

Les ganglions mésentériques sont très augmentés de volume.

Rien d'important dans les autres organes.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Nombreuses travées conjonctives qui traversent l'organe dans toute son étendue. Le sinus marginal est très étroit. Les follicules lymphatiques sont très apparents et présentent de nombreux centres germinatifs, en pleine phase d'activité (Maximow).

Quelques follicules sont sclérosés, avec de très nombreux restes nucléaires et une grande prolifération du tissu réticulaire. Les vaisseaux sanguins ont les parois très épaissies et quelques-unes sont oblitérées. Dans les sinus médullaires, fréquents polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Poumon : hyperhémie ; à la base du poumon gauche, nodules péribronchiques avec alvéoles distendues et bourrées de leucocytes.

Foie : dégénérescence graisseuse.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 12. — Constanța N..., sexe féminin, âgée d'un an.

Entre à la clinique le 1er juin 1928.

Les parents sains. Née à terme. Poids à la naissance, 3500 grammes.

Vaccinée par le B. C. G. Allaitement au sein défectueux.

Début il y a un mois, avec fièvre, dyspnée, toux et vomissements.

A l'entrée, état général mauvais, micropolyadénopathie généralisée. Du côté du poumon droit, foyer broncho-pneumonique, avec épanchement à la base.

Examen radioscopique. — Scisurite supérieure droite et opacité à la base droite. Décès le 13 juin 1928.

Diagnostic. — Broncho-pneumonie.

Nécropsie (docteur Popovici-Lupa). — Poumons : atélectasie et emphysème dans le lobe supérieur droit. Des adhérences entre le lobe supérieur et moyen. Hyperhémie aux deux bases pulmonaires.

Des adhérences entre poumon droit et les gouttières costo-vertébrales.

Abondant liquide séro-citrin dans le péricarde.

Le cœur est pâle et flasque.

Le foie présente une dégénérescence graisseuse très accentuée.

La rate est très augmentée de volume.

Les ganglions trachéobronchiques et mésentériques sont très augmentés de volume.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Travées conjonctives très épaisses. Sinus marginal à peine ébauché. Dans la substance corticale, de nombreux follicules, dont quelques-uns présentent des centres germinatifs à la période de repos.

Quelques follicules sclérosés. Le pourcentage des cellules endothéliales très augmenté. Légère prolifération des fibrilles du tissu réticulaire. Dans les sinus, on trouve quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Ganglions trachéobronchiques. La structure générale intacte. Les vaisseaux gorgés de sang. Dans les sinus, des polynucléaires neutrophiles en très grand nombre.

Foie : dégénérescence graisseuse.

Rate : très hyperhémiée, les cellules réticulaires sont pleines de pigment.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 13. — Gheorghe D..., sexe masculin, âgé de trois semaines.

Entre à l'hôpital le 25 juin 1928.

Les parents sains. Né à terme. Poids à la naissance, 3500 grammes.

Vacciné par le B. C. G. Allaitement au lait de vache, très défectueux.

Début il y a deux semaines.

A l'entrée, l'enfant présente l'aspect classique de l'atrepsie.

Décès le 29 juin 1928.

Diagnostic. — Athrepsie.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Hyperhémie de tous les organes. L'intestin rétracté. Les ganglions mésentériques et trachéobronchiques légèrement augmentés de volume.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Le sinus marginal est presque absent. La substance corticale se présente comme une masse uniforme de tissu lymphoïde, avec de très rares follicules, sans centres germinatifs. La substance médullaire présente le même aspect uniforme, dans lequel on distingue très difficilement le sinus. Rares polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans le sinus.

Poumons : rien d'important.

Foie : énorme dégénérescence graisseuse.

Rate : énorme hyperhémie. Les vaisseaux sont gorgés de sang et les cellules réticulaires pleines de pigment.

Observation 14. — Ion P..., sexe masculin, âgé de trois semaines. Admis à l'hôpital le 6 septembre 1928.

Les parents sains. Né à huit mois. Poids à la naissance, 3000 grammes.

Vacciné par le B. C. G. Allaitement mixte, irrégulier.

Début il y a deux semaines avec fièvre, selles fréquentes, vomissements et toux. Depuis quatre jours, l'état de l'enfant a empiré.

A l'entrée, l'enfant est cyanotique, l'état général mauvais, dyspnée très marquée. Foyers broncho-pneumoniques aux deux bases pulmonaires.

Le foie et la rate sont augmentés de volume. L'enfant a aussi le muguet. Décès le 7 septembre 1928.

Diagnostic. — Broncho-pneumonie, athrepsie et choléra infantile.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Foyer broncho-pneumonique dans le lobe inférieur du poumon droit. Atélectasie dans le reste. Dans le poumon gauche, on trouve des foyers discrets de broncho-pneumonie disséminée.

Foie augmenté de volume, très congestionné.

Rate augmentée de volume.

Les ganglions mésentériques sont très augmentés de volume.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — De très nombreuses travées conjonctives dans la substance corticale et médullaire. Très rares follicules, mal délimités, avec quelques ébauches de centres germinatifs. Les sinus intermédiaires et médullaires très apparents. Une prolifération très accentuée de tissus conjonctif et réticulaire. Le pourcentage des cellules endothéliales augmenté. La paroi vasculaire est épaissie et les vaisseaux gorgés de sang.

Ganglions trachéobronchiques. — Enorme congestion.

Poumons : six nodules péribronchiques disséminés, alvéoles distendues par l'exsudat et l'infiltrat leucocytaire.

Foie : dégénérescence graisseuse massive.

Rate : Congestion et légère sclérose.

Observation 15. — Gheorghe M..., sexe masculin, âgé de six semaines.

Entre à l'hôpital le 12 septembre 1928.

La mère saine ; le père mort il y a quatre mois, d'une maladie dont la mère ne peut pas préciser la nature.

Né à terme ; poids à la naissance, 2800 grammes. Vacciné par le B. C. G.

Allaitement exclusivement au sein.

Début, il y a trois jours, avec fièvre, vomissements, diarrhée et convulsions.

A l'entrée, foyer broncho-pneumonique à la base pulmonaire droite, râles de bronchite disséminés aux deux poumons. Nombreuses selles diarrhéiques, Décès le 20 septembre 1928.

Diagnostic. — Broncho-pneumonie, troubles de nutrition.

Nécropsie (docteur M. Popovoci-Lupa). — Les lobes inférieurs et postérieurs des deux poumons sont turgescents et la consistance du parenchyme est augmentée.

Sur la tranche de section, on voit une congestion assez marquée et,

si l'on exprime le parenchyme, on voit sourdre un liquide œdémateux et des petites gouttelettes de pus. Dans le lobe inférieur droit, on trouve des lésions évidentes de broncho-pneumonie.

Le cœur droit est très dilaté.

Foie : dégénérescence graisseuse et hyperhémie.

Les ganglions mésentériques sont augmentés de volume.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Travées conjonctives très épaisses. Le sinus marginal très développé. Dans la substance corticale, on voit de très rares follicules, sans centres germinatifs. Dans les sinus, surtout médullaires, on trouve un exsudat homogène, œdémateux. La paroi des vaisseaux sanguins est épaissie et hyalinisée. Les vaisseaux eux-mêmes sont gorgés de sang. La substance lymphoïde proprement dite est très réduite, tandis que les sinus, sont au contraire, très développés.

Poumon : nodules péribronchiques, exsudat et infiltration dans les alvéoles, congestion, œdème, emphysème compensatoire.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 16. — Constantin P..., sexe masculin, âgé de deux mois.

Admis à la clinique le 15 septembre 1928.

Parents sains.

Né à terme; poids à la naissance, 3400 grammes. Vacciné par le B. C. G.

Allaitement au sein, assez correct.

Début, il y a un mois, avec toux fréquente, accompagnée de vomissements alimentaires et muqueux.

A l'entrée, l'enfant présente des signes légers de rachitisme. Les téguments sont cyanotiques. Hydrocèle. A l'examen somatique, on trouve une pleurésie purulente gauche.

A l'examen microscopique du liquide purulent, on a trouvé un très grand nombre de polynucléaires neutrophiles et de nombreux staphilocoques.

Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal.

La rate est aussi augmentée de volume.

Rien d'important ailleurs.

Le 17 septembre, on pratique la pleurotomie dans le service du professeur Balacesco.

Le lendemain, l'enfant succombe.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — La cavité pleurale gauche est remplie par un liquide purulent. La plèvre est épaissie et présente de nombreux dépôts fibrineux. Le poumon gauche est comprimé dans la gouttière vertébrale et il y a des adhérences avec la plèvre diaphragmatique. Le poumon droit présente de nombreux nodules broncho-pneumoniques, disséminés.

Dans le péricarde, on trouve un abondant liquide séro-citrin.

Le cœur droit présente une énorme dilatation.

Foie : hyperhémie et dégénérescence graisseuse très avancée.

Rien d'important dans les autres organes.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Prolifération très marquée du tissu conjonctif. Le sinus marginal presque absent. Dans la substance corticale, de nombreux follicules, la plupart avec

des centres germinatifs en pleine phase d'activité. Prolifération assez marquée des cellules endothéliales et des fibrilles du réticulum. Les sinus médullaires sont remplis d'un exsudat homogène, acellulaire, et de polynucléaires neutrophiles assez fréquents. La paroi des vaisseaux sanguins est très épaissie et on trouve même quelques vaisseaux oblitérés.

Ganglions trachéobronchiques. — La structure générale du ganglion à peu près intacte. Enorme hyperhémie. Dans les sinus, un grand nombre de polynucléaires neutrophiles.

Poumons : nombreux nodules péribronchiques disséminés, nombreux petits accès microscopiques dans le parenchyme pulmonaire, au voisinage de la plèvre.

Foie : très congestionné.

Rate : énorme congestion.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 17. — Dumitru S..., sexe masculin, âgé de deux mois.

Admis à la clinique le 9 juillet 1928.

Les parents sont sains.

Né à terme. Poids à la naissance, 4500 grammes. Vacciné par le B. C. G.

Allaitement au sein jusqu'à un mois; depuis, allaitement artificiel plus ou moins correct.

Début brusque, il y a quatre jours, avec fièvre, convulsions et toux.

A l'entrée, dyspnéisant, cyanotique, l'enfant est presque moribond.

A l'auscultation des poumons, on entend des râles sous-crépitants et des râles de bronchite disséminée. Les bruits du cœur sont très sourds.

Le foie est augmenté de volume. Décès le même jour.

Diagnostic. — Bronchite capil'aire.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Poumons : foyers d'hyperhémie, disséminés dans le parenchyme pulmonaire. Les deux poumons sont turgescents, emphysémateux sur les bords.

Foie : très congestionné.

Rate et reins : très congestionnés.

Examen microscopique. — Travées conjonctives très nombreuses et très épaisses. Le sinus marginal est à peine ébauché. Très nombreux follicules, dont quelques-uns présentent des centres germinatifs assez nettement disséminés.

Prolifération accentuée du tissu réticulaire et des cellules endothéliales. Dans les sinus médullaires, on trouve quelques rares polynucléaires neutrophiles et de très rares éosinophiles.

Les ganglions sont très hyperhémiés.

Poumons : le parenchyme est très hyperhémié, les alvéoles sont remplis d'un liquide œdémateux. Rares nodules broncho-pneumoniques, disséminés.

Foie : très congestionné, discrète dégénérescence graisseuse.

Rate : énorme congestion. Les follicules sont très apparents, les cellules réticulaires pleines de pigment.

Capsule surrénale, thymus : congestion intense.

Observation 18. — Nicolas Fr..., sexe masculin, âgé de quatre mois.

Entre à la clinique le 31 juillet 1928.

Parents sains. Né à terme; poids à la naissance, 3000 grammes.

Vacciné par le B. C. G. Allaitement au sein pendant la première semaine; depuis, allaitement artificiel.

Début il y a une semaine, avec vomissements, selles liquides, verdâtres, fièvre.

A l'entrée : craniotabes, aspect classique du choléra infantile fébrile. Pouls à 150, respiration à 52. Légère sous-matité à la base pulmonaire droite.

Le foie et la rate sont augmentés de volume.

Décès le lendemain.

Diagnostic. — Choléra infantile.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Poumons : congestion hypostatique aux deux bases.

Thymus : très augmenté de volume.

Le cœur pâle, flasque.

Foie : très grande dégénérescence graisseuse.

Rien d'important dans les autres organes.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Prolifération très accentuée du tissu conjonctif. Les follicules très apparents, quelques-uns sont sclérosés. Dans les sinus médullaires, on trouve un nombre assez grand d'éosinophiles.

Prolifération très accentuée des cellules et fibrilles du tissu réticulaire.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 19. — Sergiu D.., sexe masculin, âgé de quatre mois.

Admis à la clinique le 30 juillet 1928.

Parents sains. Né à terme; poids à la naissance, 2750 grammes.

Vacciné par le B. C. G. Allaitement au sein jusqu'à trois mois, allaitement mixte depuis.

Début de la maladie il y a huit jours, avec fièvre, diarrhée et vomissements. A l'entrée, l'enfant est très déshydraté. Il présente les symptômes d'un choléra infantile grave.

Légère sous-matité à la base pulmonaire gauche. A ce niveau, on entend quelques râles sous-crépitants.

Décès le 8 août 1928.

Diagnostic. — Choléra infantile.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Poumons : hyperhémie dans la région postéro-inférieure du poumon gauche. A la section, il s'écoule un liquide spumeux.

Le cœur est pâle et flasque. L'infundibulum pulmonaire présente une légère dilatation.

Foie : dégénérescence graisseuse massive.

Rien d'important ailleurs.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Légère prolifération du tissu conjonctif. Le sinus marginal d'aspect normal. Les follicules, très apparents, présentent presque tous des centres germinatifs en pleine phase d'activité (Maximow). Très grande prolifération des cellules endothéliales. Dans les sinus médullaires, on trouve des

grandes cellules pâles, vitreuses, mal limitées, qui ressemblent à celles décrites par M. Labbé dans la fièvre typhoïde. On trouve toujours dans les sinus médullaires quelques rares éosinophiles. Les parois vasculaires sont très épaisses.

Foie : énorme dégénérescence graisseuse.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 20. — Dumitru L..., sexe masculin, âgé de dix mois.

Admis à la clinique le 30 décembre 1928.

Le père est malade de rhumatisme polyarticulaire aigu, la mère est saine.

Né à terme. Vacciné par le B. C. G. Allaitement mixte.

L'enfant a eu récemment la rougeole.

Début de la maladie il y a huit jours; l'enfant a commencé à tousser et à fébriciter.

A l'entrée : fébrile, la respiration à 56, dyspnéisant; léger tirage sus-sternal, cynotique. Sous-matité à la base des deux poumons, à partir du sommet à l'omoplate. A ce niveau, on entend des râles sous-crépitants. Dans l'aisselle droite, la respiration est soufflante et on entend, ici aussi, quelques râles sous-crépitants.

A l'examen radioscopique, on trouve des foyers broncho-pneumoniques dans les deux poumons.

Le foie dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal.

La rate, elle aussi augmentée, dépasse de deux travées le rebord costal.

L'enfant succombe le 11 janvier 1929.

Diagnostic. — Broncho-pneumonie grippale.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Poumons : les deux poumons sont très turgescents dans les régions postéro-inférieures, emphysémateux vers les bords antérieurs. Congestion intense dans les lobes supérieur et inférieur droits. A ce niveau, le parenchyme est friable, très tuméfié, avec des zones d'atélectasie.

Dans le péricarde, on trouve une certaine quantité de liquide séro-citrin.

Le cœur droit est très augmenté de volume, les cavités sont remplies de coagulum cruorique. Le muscle est pâle, flasque. L'infundibulum pulmonaire est très dilaté.

Les ganglions trachéobronchiques sont très augmentés de volume, mais ne présentent aucune trace de lésion tuberculeuse.

Foie très hypertrophié, hyperhémique, atteint de dégénérescence graisseuse.

Rate très hypertrophiée.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Nombreuses travées conjonctives qui partent de la capsule et se répandent dans l'organisme entier. Le sinus marginal très étroit. Dans la substance corticale, de nombreux follicules, avec centres germinatifs très apparents. Les sinus médullaires, très bien dessinés, sont remplis d'un exsudat homogène. Le pourcentage des cellules endothéliales très augmenté.

Ganglions trachéobronchiques. — La structure générale est intacte. Congestion intense, avec de petits foyers d'hémorragie. Très nombreux

follicules, en grande majorité sans centres germinatifs. Dans les sinus médullaires, polynucléaires neutrophiles en grand nombre. Les cellules réticulaires pleines de pigment.

Poumons : nodules péribronchiques, énorme congestion.

Foie : très congestionné.

Rate : énorme congestion, les vaisseaux gorgés de sang, une grande quantité de pigment dans les cellules du réticulum.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 21. — Constantin O..., sexe masculin, âgé de treize mois.

Admis à la clinique le 21 août 1928.

Parents sains. Né à terme; poids à la naissance, 3350 grammes.

Vacciné par le B. C. G. Allaitement au sein jusqu'à quatre mois, allaitement artificiel après.

Début de la maladie il y a deux semaines, avec vomissements, diarrhée et fièvre.

A l'entrée, l'enfant présente des signes manifestes de rachitisme.

Aspect clinique de l'atrepsie.

Décès le 24 août 1928.

Diagnostic. — Athrepsie.

Nécropsie (docteur M. Popovici-Lupa). — Poumons : rien d'important.

Un peu de liquide séro-citrin dans le péricarde.

Le cœur est petit, pâle, flasque.

Foie : très intense dégénérescence graisseuse.

Rien dans les autres organes.

Les ganglions mésentériques sont très augmentés de volume.

Examen microscopique. — Ganglions mésentériques. — Très nombreuses travées conjonctives. Le sinus marginal très étroit. Les follicules plutôt rares, bien dessinés, ne présentent pas de centres germinatifs. Très grande congestion, tous les vaisseaux sanguins sont gorgés de sang. Très grande prolifération du tissu réticulaire. Dans les sinus médullaires, quelques éosinophiles.

Rien d'important dans les autres organes.

Observation 22. — Marin M.... sexe masculin, âgé de deux ans et demi.

Entré à la clinique le 18 septembre 1928.

Le père est un ancien spécifique, la mère a eu cinq fausses couches.

Né à terme; poids à la naissance, 3750 grammes. Vacciné par le B. C. G.

Allaitement au sein jusqu'à quatorze mois.

L'enfant a eu, il y a cinq mois, une angine diphtérique.

Début de la maladie il y a cinq jours, avec fièvre et des douleurs dans l'articulation scapulo-humérale droite.

Depuis deux jours, l'état de l'enfant a empiré brusquement.

Etat à l'entrée. — L'enfant présente des signes de rachitisme. Presque toutes les articulations sont tuméfiées et très douloureuses. Double pneumonie et pleurésie purulente.

Dans le pus des arthrites et dans le liquide purulent de pleurésie, on a trouvé de nombreux pneumocoques.

Décès le 22 septembre 1928.

Diagnostic. — Septico-piohémie pneumococcique.

Nécropsie (docteur Popovici-Lupa). — Infiltration purulente dans le tissu sous-cutané et dans les muscles de la région antérieure du thorax gauche, qui se continue avec le foyer de pleurésie purulente.

Poumons : dans la cavité du thorax gauche, on trouve un abondant liquide purulent jaune verdâtre. Les plèvres pariétale et viscérale présentent de nombreux dépôts séro-purulents. Le poumon gauche est augmenté de volume, congestionné, friable.

Le poumon droit est ratatiné et présente une hyperhémie hypostatique très accentuée. Dans le parenchyme, il y a de nombreux nodules broncho-pneumoniques disséminés.

Le cœur est pâle et très dilaté.

Foie : hyperhémie et dégénérescence graisseuse.

Rate hypertrophiée et congestionnée.

Rien d'important dans les autres organes.

Examen microscopique. — Les ganglions mésentériques et les ganglions trachéo-bronchiques présentent un tableau histopathologique presque identique à celui de l'observation 20.

Poumons : lésions banales de broncho-pneumonie avec congestion, zones d'emphysème et d'atélectasie.

Foie : congestion et un certain degré de dégénérescence graisseuse.

Rate : très forte congestion.

De l'ensemble de ces observations on peut tirer certaines conclusions relativement au processus de résorption qui suit la localisation du vaccin dans les ganglions. L'ingestion par voie buccale du B. C G. s'accompagne chez les nouveau-nés de phénomènes réactionnels au niveau des ganglions mésentériques. Tant que les bacilles acido-résistants sont encore présents dans ces ganglions (observation 3 de M. Ciuca), on constate autour des amas bactériens la constitution de follicules inflammatoires typiques. Cette première phase s'accompagne d'un gonflement et d'une multiplication des cellules du système réticulo-endothélial, avec pénétration de nombreux polynucléaires dans les sinus lymphatiques des ganglions.

Cette première phase inflammatoire est absolument transitoire et généralement très précoce; M. Ciuca, dans un seul cas, a trouvé encore des bacilles acido-résistants décelables par les réactifs colorants au bout de deux mois et demi. Leur disparition se fait d'ordinaire beaucoup plus rapidement et J. Nicolau ne les a plus rencontrés sur ses coupes trois semaines après l'ingestion. Les follicules inflammatoires subissent une transformation fibreuse également très précoce; pendant un petit nombre de mois, on constate la persistance dans les ganglions d'îlots fibreux, résidus de l'inflammation primitive. Puis ces îlots eux-mêmes se résorbent à leur tour. On ne trouve plus de traces de processus inflamma-

toire après deux ou trois mois (voir les observations 4 et 5 de M. Ciuca).

Comme on le voit, cette disparition rapide des acido-résistants avec résorption intégrale des processus inflammatoires chroniques provoqués par la présence du bacille concorde absolument avec ce que nous enseigne l'étude expérimentale de l'inoculation du B. C. G. aux animaux de laboratoire ; ces faits sont absolument superposables à ceux qui ont été décrits par E. Coulaud dans son travail (1).

D'autre part, J. Nicolau n'a jamais pu constater à l'autopsie de lésions tuberculeuses macroscopiques, « quel que soit l'intervalle écoulé entre l'ingestion du vaccin et la mort de l'enfant ».

Enfin, dans aucun des vingt-deux cas cités plus haut, l'inoculation aux cobayes de ganglions mésentériques ou trachéobronchiques n'a donné lieu à un processus tuberculigène quelconque; ces inoculations sont restées constamment négatives. Disparition totale et rapide des bacilles ; résorption des lésions ; absence totale de virulence des ganglions constatée par l'inoculation aux cobayes : telles sont les conclusions qui se dégagent des vingt-deux cas d'autopsie que nous venons de décrire.

Influence de la vaccination par le B. C. G. sur la mortalité générale.

La plupart des observateurs qui, dans divers pays, ont pratiqué la vaccination par le B. C. G. ont été frappés par ce fait que la mortalité générale pour l'ensemble des causes de mort est infiniment plus élevé chez les non-vaccinés que chez les vaccinés. La même constatation a été faite en Roumanie par tous les médecins, sans exception, qui ont eu l'occasion d'appliquer la méthode et de suivre le sort des vaccinés; à ce point de vue, l'opinion est unanime, et le fait est aujourd'hui absolument indiscutable : il constitue à lui seul une démonstration éclatante de l'innocuité du B. C. G.

Comme nous l'avons indiqué dans les chapitres précédents, les calculs, fondés sur la méthode des « tables de vie », pour l'établissement de notre statistique portent sur deux groupes d'observations comportant l'un 10.447 cas; l'autre 7,089 : en tout, 17.536 cas.

(1) E. Coulaud : « Effet des injections intraveineuses massives de bacilles biliés B. C. G. » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1927, vol. 41, p. 289).

La proportion globale de la mortalité chez les enfants de la naissance à un an a été de 9,49 % dans l'ensemble des deux groupes. Ce chiffre ne présente d'intérêt que si on le compare à la mortalité générale des enfants non vaccinés (mortalité moyenne des cinq dernières années). *Or, cette mortalité moyenne chez les non-vaccinés est de 26,98 % ; c'est-à-dire qu'elle dépasse de 17,05 % celle des vaccinés.*

Cette différence considérable entre le pourcentage de la mortalité générale chez les vaccinés et chez les non-vaccinés est infiniment trop constante et trop élevée pour que l'on puisse l'attribuer, ainsi que l'ont suggéré certains, au fait que les enfants soumis à la vaccination ont été mieux soignés et surveillés de plus près que les autres. Cette surveillance, dans les milieux où se pratique la vaccination en Roumanie, est généralement illusoire, et vaccinés ou non-vaccinés sont soumis exactement au même régime. *Cet abaissement de près des deux tiers de la mortalité est bien dû à l'action de la vaccination elle-même.*

Les proportions relatives entre la mortalité générale chez les vaccinés et les non-vaccinés varient d'ailleurs d'après les localités considérées. En voici quelques exemples recueillis dans les différents rapports qui nous ont été transmis.

A Craiova (rapport du docteur Laugier), les vaccinations ont commencé le 15 mai 1927. Depuis cette date jusqu'à celle du 31 mars 1929, il y eut à Craiova 2.169 naissances, sur lesquelles le chiffre des vaccinés a été de 1.652.

Sur ce chiffre total de vaccinés sont morts 157 enfants de la naissance à un an (dans ce nombre sont compris aussi bien les enfants ne vivant pas au contact de tuberculeux que ceux vivant en milieu bacillifère). *La mortalité générale, on le voit, a été pour ces enfants de 9,50 %.* Dans le même laps de temps, sur les 506 enfants non vaccinés, 195 sont morts dans la première année de vie, *ce qui donne un pourcentage de 38,53 %.*

A Caracal (rapport du docteur Mârtz), les vaccinations ont commencé le 8 novembre 1927. Entre cette date et celle du 31 décembre 1928, il y eut à Caracal 507 naissances et 415 enfants vaccinés par le B. C. G., le chiffre des non-vaccinés étant de 92. La mortalité générale chez les vaccinés a été de 44, *soit une mortalité de 10,6 %* ; il y eut 38 morts chez les non-vaccinés pendant ce même laps de temps, *soit une mortalité de 41 %*, chiffre énorme que l'on doit mettre sur le compte de l'épidémie de grippe qui sévit à cette époque.

A Pitesti (rapport du docteur Simionesco), les vaccinations ont

commencé le 8 février 1928. Entre cette date et le 8 février 1929. il y eut 448 naissances et 58 morts chez les enfants de la naissance à un an; 384 nouveau-nés furent vaccinés et 64 restèrent non vaccinés. *Le chiffre des morts parmi les vaccinés fut de 33, soit de 8,6 %; parmi les non-vaccinés, il y eut 25 morts, soit une proportion de 33,7 %.*

Des résultats comparables ont été constatés dans tous les centres où l'on pratique la vaccination. C'est ainsi qu'à Jassy la mortalité infantile chez les enfants de la naissance à un an a oscillé en 1925, 1926 et 1927 entre 14,95 % et 15,20 %; elle n'a été que de 5 % chez les vaccinés en 1927, au cours de la première année où les vaccinations furent pratiquées à Jassy.

A Bucarest, la mortalité infantile chez les enfants de la naissance à un an a oscillé au cours des dernières années entre 20,4 % et 22,1 % (année de la polimyélite). Voici maintenant un tableau portant sur 4.065 enfants vaccinés dans les maternités de Bucarest depuis le début des vaccinations jusqu'au 1er septembre 1928; 2.925 de ces enfants ont pu être suivis et contrôlés à domicile; 1.140 ont été perdus de vue pour des raisons diverses (adresse fausse, déplacements, etc.).

Enfants vaccinés une seule fois et en vie le 1er septembre 1928.	2.223
Revaccinés au bout d'un an et en vie au 1er septembre 1928....	446
Morts jusqu'au 1er septembre 1928.....	256
	2.925

Ce qui donne une mortalité générale de 8,7 %.

Sur ce chiffre de 2.925 enfants :

Appartenaient à des familles de tuberculeux.....	114
Morts pour différentes causes, tuberculose exceptée....	15
Morts de tuberculose	1

On voit par là que la mortalité générale par toutes espèces de maladies a été dans les familles de tuberculeux de 13,1 %, soit une proportion plus élevée que celle de 8,7 % constatée pour l'ensemble des enfants vaccinés, bien que dans ces mêmes familles la léthalité par tuberculose n'ait été que de 0,83 % (elle est de 25 % à Bucarest chez les non-vaccinés). Il y a là un fait digne de fixer l'attention.

Voici maintenant un autre tableau embrassant un laps de temps de deux années et demie et portant sur 541 enfants appartenant à la communauté israélite de Bucarest (docteur Leibovici).

Enfants vaccinés	541
Enfants perdus de vue	50
Morts jusqu'aux 1er juin 1929	22
Appartenant à un milieu de tuberculeux	19
Morts dans les familles de tuberculeux de maladies non tuberculeuses.	2
Morts de tuberculose dans les familles de tuberculeux	0
Revaccinés	217

On voit, à l'inspection de ce tableau, que la mortalité générale chez les vaccinés a été de 4,4 %, c'est-à-dire le cinquième environ de la mortalité générale chez les non-vaccinés de la ville de Bucarest. Il est vrai que ces enfants, appartenant à la communauté israélite, vivaient dans leurs familles entourés de soins bien supérieurs à ceux qui se donnent d'habitude dans la population pauvre des faubourgs de Bucarest. Ici également, de même que dans le tableau précédent, nous voyons que la mortalité générale pour toutes causes de décès (tuberculose exceptée) est sensiblement plus élevée dans les familles à contact tuberculeux.

Il est inutile de multiplier les exemples. L'influence favorable qu'exerce la vaccination par le B. C. G. sur l'abaissement de la mortalité générale ressort avec évidence des constatations qui précèdent.

Il serait intéressant d'établir quelles sont les catégories de maladies qui bénéficient ainsi de cet accroissement de la résistance non spécifique conférée par le B. C. G. Voici un tableau extrait du rapport de M. le docteur Laugier (de Craiova) qui présente un réel intérêt et portant sur 1263 enfants, dont 1042 vaccinés et 221 non vaccinés :

Causes de décès	Vaccinés	Non vaccinés
Athrepsie, débilité congénitale	27	27
Affections pulmonaires non tuberculeuses	43	33
Affections intestinales (gastro-entérites)	15	16
Syphilis	5	3
Méningites (non spécifiées)	3	1
Tuberculose pulmonaire	1	2
Divers	5	3
Total	99	85

En somme, les deux catégories principales qui bénéficient d'une façon évidente de la vaccination par le B. C. G. sont : 1° les affections englobées sous la dénomination vague d'atrepsie ou de débilité congénitale : la mortalité pour ce groupe est de 2,45 % chez les vaccinés et de 13,7 % chez les non-vaccinés; 2° les affections pulmonaires non tuberculeuses (broncho-pneumonie, pneu-

monie, etc.) ; la mortalité est ici de 3,9 % chez les vaccinés et de 17 % chez les non-vaccinés.

Ce sont également ces deux mêmes catégories de maladies qui, d'après les observations d'autres médecins roumains, tirent un bénéfice certain de la vaccination par le B. C. G.

Quelle peut en être l'explication ? Il n'est pas invraisemblable que les dénominations citées plus haut masquent souvent des formes larvées de tuberculose (peut-être même héréditaires dans certains cas) qui, chez les malades du premier groupe, contribueraient à créer un état dystrophique, et chez ceux du deuxième groupe viendraient aggraver les infections à pneumocoques, à streptocoques, à cocco-bacilles de Pfeifer ou autres, survenues au cours des épidémies de grippe.

Quelle peut être maintenant l'explication du fait si régulièrement constaté partout que la mortalité générale est abaissée chez les enfants qui ont été vaccinés par le B. C. G. ? S'agit-il là d'un accroissement général et non spécifique de la résistance à la suite de l'imprégnation de l'organisme par un antigène qui serait doué de la propriété de stimuler les réactions de défense naturelle ? Faut-il admettre la présence dans l'organisme des enfants de quelques bacilles tuberculeux restés *silencieux* qui suffiraient pour conférer aux diverses infections intercurrentes un caractère particulier de gravité, que la vaccination atténuerait en empêchant le développement de certaines tuberculoses latentes ? Peut-être y a-t-il du vrai dans l'une et l'autre hypothèse. En tout cas, il existe aujourd'hui un certain nombre de faits parfaitement établis (aussi bien chez les mammifères que chez des invertébrés) et *qui nous prouvent que tout processus d'immunisation détermine, parallèlement à la production de réactions strictement spécifiques, une intensification de tous les processus cellulaires et humoraux qui normalement concourent à assurer l'immunité naturelle de ces organismes vis-à-vis de toute espèce d'infections ou d'albumines étrangères.* Il y a là un problème complexe du plus haut intérêt général et qui devra être soumis à des recherches méthodiques.

Quelle que soit l'explication du phénomène, cette influence non spécifique de la vaccination par le B. C. G. est certaine. L'action spécifiquement immunisante de cette vaccination sur les enfants soumis à l'imprégnation quotidienne par des bacilles tuberculeux virulents est pour le moins aussi évidente, ainsi qu'on va le voir dans le chapitre suivant.

V. — *RÉSULTAT DES VACCINATIONS CHEZ LES ENFANTS NÉS ET ÉLEVÉS EN MILIEU BACCILLIFÈRE*

Notre statistique relative aux cas de tuberculose apparus chez les vaccinés ne porte que sur les enfants nés en milieux tuberculeux (mère, père, ou autres) et élevés au contact *immédiat* et *permanent* de tuberculoses pulmonaires ouvertes. Aucun des enfants dont il sera question ici n'a été isolé après sa naissance ni mis, sous une forme quelconque, à l'abri du contact bacillifère. Ils ont continué à être allaités par leur mère tuberculeuse, à partager le logement, et bien souvent le lit, des personnes de leur entourage qui disséminaient autour d'elles des bacilles de Koch. Ce sont là, on le voit, des conditions très favorables pour apprécier l'efficacité de la vaccination préventive et qui présentent, à peu de chose près, la valeur d'une expérience de laboratoire. Ces conditions s'expliquent par la misère — et souvent l'incurie — des milieux sociaux où ont été recueillies les observations sur lesquelles sont fondées nos statistiques.

Il faut reconnaître d'ailleurs que l'établissement d'une statistique exacte des cas de tuberculose chez les enfants du premier âge n'est pas sans comporter des difficultés sérieuses. Or, ces difficultés ne sont nullement — ou ne sont que très peu — d'ordre statistique comme l'ont soutenu certains; elles sont presque exclusivement d'ordre médical. En effet, le diagnostic de l'infection tuberculeuse chez les tout jeunes enfants n'est pas toujours facile à faire au point de vue clinique, et cela surtout en dehors du milieu hospitalier. Combien de médecins, pour désigner certaines causes de décès, ne se contentent-ils pas de porter un diagnostic purement symptomatique et négligent-ils le diagnostic étiologique ? Les diagnostics de méningite en fournissent un exemple caractéristique; dans la spécification des causes de décès, l'origine étiologique des méningites est le plus souvent passée sous silence; or, dans cette catégorie, à côté de la méningite tuberculeuse, sont compris, bien plus souvent que l'on ne se l'imagine communément, des cas de méningite à pneumocoques, à coccobacilles de Pfeiffer, ou certaines formes de méningisme dans lesquelles le bacille de Koch ne joue aucun rôle. Dans d'autres cas, certains diagnostics de débilité congénitale, d'athrepsie, de convulsions, ou même de broncho-pneumonie, ne font que masquer notre

ignorance quant à la cause de ces affections, alors que parfois il s'agit d'une infection tuberculeuse méconnue.

Aussi avons-nous eu grand soin, pour l'établissement de notre statistique, de distinguer, parmi les diagnostics fournis par les médecins, deux groupes que nous désignerons : l'un sous le nom de « tuberculose confirmée », et l'autre sous celui de « tuberculose possible ». La première comprend tous les cas où le médecin traitant a spécifié la tuberculose comme étant la cause du décès (un certain nombre de ces cas étant complétés par des examens radiologiques ou anatomo-pathologiques). Nous ferons rentrer dans le groupe des « tuberculoses possibles » tous les cas de méningite (sans autre désignation) ou de broncho-pneumonie (sans autre désignation) survenus chez des enfants vaccinés et vivant en milieu bacillifère.

Quelle est la proportion des enfants non vaccinés et vivant en milieu bacillifère qui meurent de tuberculose au cours de la première année de la vie ? Cette proportion varie singulièrement d'après les pays, sans qu'il nous soit encore possible aujourd'hui d'expliquer complètement les causes de cette variabilité. C'est ainsi que Forssner (de Stockholm) donne une proportion de 70 % de décès par tuberculose dans la première année de la vie chez des enfants vivant au contact de la mère tuberculeuse ; Parisot (de Nancy) indique la proportion de 53 % ; La Ligue Nationale belge contre la tuberculose celle de 20 % ; P. Elizalde (Buenos-Aires) 79 % ; Kjer Petersen et J. Ostenfield (de Copenhague) donnent la proportion de 7 à 8 % ; William Park (New-York) indique 7,6 %.

Une enquête entreprise par A. Calmette dans les dispensaires antituberculeux de Paris, et portant sur un nombre de 1.364 enfants (non vaccinés) nés en 1922 de 1362 mères tuberculeuses, donne une léthalité par tuberculose, au cours de la première année de vie, de 24 %.

Une étude très soignée faite sur cette question à Bucarest par le docteur T. Veber, indique, chez les enfants nés et élevés en milieu bacillifère, une léthalité par tuberculose (ou par maladies tuberculeuses) de 25 % pour la première année de vie. Ce chiffre, on le voit, se rapproche sensiblement de celui qui a été donné par le professeur Calmette.

C'est ce chiffre de 25 %, constaté en Roumanie, qui va servir de base à nos déductions statistiques. Ainsi qu'on va le voir, cette proportion est singulièrement abaissée chez les enfants nés dans les mêmes conditions et vaccinés par le B. C. G.

Notre enquête, ainsi que nous l'avons indiqué dans le chapitre précédent, a porté successivement sur deux groupes de vaccinés qui ont pu être régulièrement suivis : l'un comprend 10.447, l'autre 7.089 cas (en tout 17.536 cas). Sur ce nombre total, l'on a pu suivre et observer méthodiquement un nombre de 1.005 enfants nés et vivant dans un milieu bacillifère; parmi ces derniers, 651 appartiennent au premier groupe et 364 au second. Parmi ces enfants, 269 avaient été allaités par leurs mères atteintes de tuberculose ouverte et vivaient à son contact.

Sur ce nombre total de 1.005 cas, il s'est produit 13 décès par tuberculose confirmée et 8 par tuberculose (possible), ce qui donne :

Tuberculose confirmée : pour le premier groupe 1,3 %; pour le second groupe 1,4 %.

Tuberculose possible: pour chacun des deux groupes, 0,8 %.

Comme on le voit, cette proportion est identique dans les deux groupes, qui ont été étudiés chacun à part.

Si l'on établit un pourcentage global de la léthalité (confirmée et possible), nous obtenons une proportion de 2,3 %, chiffre incontestablement trop fort et n'exprimant pas exactement la réalité des faits; en effet, parmi les cas étiquetés comme tuberculose « possible » et que néanmoins nous avons tenu à englober dans notre statistique, un certain nombre (en particulier les méningites) avaient une origine étiologique n'ayant rien de commun avec l'infection tuberculeuse.

Ajoutons — fait important — qu'*en aucun cas l'infection tuberculeuse chez ces vaccinés ne s'est produite après l'âge d'un an.* Sur les treize décès par tuberculose confirmée, dix sont survenus entre un et six mois, deux entre sept et dix mois; et un seul à douze mois. Au cours de la seconde année de vie, il n'y eut aucun cas de tuberculose, bien que ces enfants continuassent à vivre en contact bacillifère.

Ces faits sont d'une précision telle qu'en leur présence l'on ne peut plus mettre en doute l'efficacité de la vaccination préventive par le B. C. G.

Une léthalité de 1,3 % par infection tuberculeuse certaine, ou de 2,3 % (si l'on englobe dans la statistique même les cas douteux), vis-à-vis d'une léthalité de 25 % chez les non-vaccinés, tel est le bilan rigoureusement établi de notre expérience roumaine. J'insiste une fois de plus sur le fait que, pour l'établir,

nous avons opéré d'après les règles précises adoptées par les spécialistes en matière de statistique.

Pour préciser encore les faits, nous publions ici cinq groupes d'observations dont chacun représente la contribution personnelle de cinq observateurs différents ayant observé dans des régions différentes de la Roumanie et qui, dès le début, ont apporté à l'étude des cas qu'ils ont été appelés à suivre, un soin et un intérêt tout particuliers. Nous les ferons suivre de l'observation clinique d'un certain nombre d'enfants vaccinés.

1° Observation du docteur Cadere (de Jassy)

Le docteur Cadere, médecin communal à Jassy, nous apporte une statistique très minutieuse de soixante-quatre cas d'enfants vaccinés et vivant en milieux bacillifères, dont plusieurs ont été suivis pendant plus de deux ans.

Ces soixante-quatre cas peuvent être groupés de la façon suivante :

a) Un enfant vacciné depuis trois ans et quatre mois, revacciné une fois par voie buccale à l'âge de dix-huit mois.

b) Onze enfants vaccinés depuis vingt-deux à vingt-quatre mois, dont sept ont été revaccinés deux fois et deux revaccinés une seule fois. Les sept enfants revaccinés deux fois l'ont été la première fois par voie buccale et la seconde fois par voie sous-cutanée avec des doses moyennes d'un quarantième de milligramme de B. C. G., sans aucun accident (ajoutons que ces doses ont été parfois dépassées sans le moindre dommage, sauf parfois la formation d'un petit abcès froid au point d'inoculation rapidement guéri par simple ponction).

c) Douze enfants vaccinés depuis douze à dix-sept mois, dont deux revaccinés une fois, l'un par la bouche, l'autre par voie sous-cutanée.

d) Dix-neuf vaccinés depuis moins d'un an (de six à onze mois).

e) Vingt et un enfants vaccinés à une date récente (depuis un à cinq mois).

Sur ces soixante-quatre vaccinés, seize ont vécu au contact de la mère atteinte de tuberculose ouverte ; tous les autres au contact d'autres personnes (père ou autres) atteintes de tuberculose ouverte et occupant le même logement.

Sur ce nombre total se sont produits quatre cas de mort survenus dix jours, treize jours, deux mois et treize mois après la naissance : le premier (cas de dix jours) avec le diagnostic d'ic-

tère ; les trois autres sont morts de gastro-entérite sans caractère spécifique. Tous les quatre appartiennent au groupe *c*.

Aucun de ces enfants ne mourut de tuberculose ni ne présenta le moindre signe clinique d'infection tuberculeuse.

Ajoutons que tous appartenaient à un milieu social vivant dans les conditions d'hygiène les plus médiocres et souvent les plus misérables.

Notons, en passant, que la mortalité générale pour toutes espèces de causes de décès a été, chez ces enfants, de 6,25 %, alors que cette mortalité générale chez les non-vaccinés dépasse, à Jassy, 15 %.

2° Observation du docteur T. Veber (de Bucarest)

L'enquête du docteur T. Veber, qui dirige et contrôle à Bucarest le service des équipes chargées de suivre à domicile le sort des vaccinés de la capitale et de pratiquer les revaccinations, porte sur 178 cas d'enfants nés et vivant en milieu bacillifère, parfois dans des conditions de promiscuité excessive. (Voir, par exemple, l'observation n° 19 de cette famille d'ouvriers composée de cinq personnes n'ayant à elles toutes qu'un seul lit; le père atteint de tuberculose pulmonaire ouverte, avec expectoration abondante et hémoptysies fréquentes. L'enfant, âgé d'un an et trois mois, revacciné à l'âge d'un an et un mois, se trouve actuellement en état florissant.)

Ces 178 vaccinés se répartissent comme suit :

a) 25 enfants vaccinés en 1926, dont 16 revaccinés une seule fois et 5 revaccinés deux fois par voie buccale ;

b) 61 enfants vaccinés en 1927, dont 42 revaccinés une seule fois par voie buccale ;

c) 83 enfants vaccinés en 1928, dont 32 revaccinés une seule fois par voie buccale ;

d) 9 enfants vaccinés en 1929.

Sur ce total de 178 cas, 6 furent perdus de vue dès les premiers jours qui suivirent la vaccination ; 8 autres ont été perdus de vue à des intervalles variant entre quatre mois et quatorze mois après la vaccination.

La mortalité générale du groupe fut de 31 morts en l'espace de trois ans et quatre mois. Parmi ces derniers, 3 moururent de tuberculose généralisée (pulmonaire et méningée) dûment constatée (examen radiographique, autopsie). La mort survint entre cinq et six mois après la naissance.

Comme on le voit, la léthalité par tuberculose de ces enfants fut de 1,9 %, si l'on défalque ceux d'entre eux qui furent perdus de vue.

Les causes de décès autres que la tuberculose se répartissent comme suit :

Pneumonie franche aiguë	4 cas.
Broncho-pneumonie	7 —
Coqueluche	1 —
Gastro-entérite	6 —
Syphilis	1 —
Grippe	1 —
Variole	1 —
Tétanos	1 —
Débilité congénitale et nutrition insuffisante..	4 —
Causes indéterminées (non tuberculeuses).....	2 —

La mort, pour ces différentes causes de maladie, se produisit dix-sept fois avant l'âge de six mois; neuf fois entre six et douze mois; cinq fois après l'âge d'un an.

Voici maintenant 29 observations cliniques qui nous ont été communiquées par le docteur Veber.

Observation 1. — C. T..., né le 9 juillet 1926 et vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact permanent de son père malade, atteint de tuberculose pulmonaire ouverte depuis près de trois ans. Dans la même famille, un enfant de huit ans souffrant de tuberculose osseuse fistulisée; un autre mort de tuberculose à l'âge d'un an et deux mois; deux autres enfants débiles placés au préventorium. Au mois d'avril 1927, le petit vacciné est en bon état et pèse 8000 grammes; il est revacciné en septembre 1927. A l'âge de trois ans, son état est florissant; il vient d'être revacciné pour la seconde fois tout récemment.

Observation 2. — E. Gh..., née le 29 décembre 1926, pèse 2850 grammes; vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte de tuberculose ouverte ; il est allaité par sa mère pendant les premiers mois de la vie. Le développement de l'enfant est médiocre pendant les dix premiers mois; il reprend son cours normal dès qu'il cesse d'être allaité par sa mère. Il est revacciné au mois de janvier 1928 et se développe normalement. Au mois de juillet 1928, il est séparé de sa mère, étant toujours en très bonne santé. Nous l'avons revu le 21 juin 1929 dans un état excellent.

Observation 3. — N. G..., né le 6 juin 1926 et vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact permanent d'une mère atteinte de tuberculose ouverte qui succombe au bout de deux mois. Puis il vit au contact d'un oncle également tuberculeux. L'enfant se développe normalement; il pèse 9000 grammes à l'âge de dix mois. A la fin de juillet 1928, l'enfant est toujours en très bonne santé et part pour la campagne.

Observation 4. — E. G..., née le 1er avril 1927; pèse 3290 grammes et est vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa grand'-mère, souffrant de tuberculose pulmonaire ouverte et habitant la même chambre. La croissance suit un cours normal. Au bout d'un an, le lendemain d'une première prise de vaccin par voie buccale, l'enfant tombe malade d'une rougeole et la famille exige que l'on suspende la revaccination. L'enfant tousse légèrement pendant quelques semaines ; au bout de deux mois, elle est revaccinée avec trois doses de vaccin. Sa santé est parfaite. L'enfant, revue le 21 juin 1929, est en état florissant.

Observation 5. — V. G..., né le 16 février 1926 ; il pèse 3700 gr. ; il est vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact intime de son père, souffrant d'une tuberculose ouverte jusqu'au mois de mars 1928; à ce moment, son père, gravement malade, entre au sanatorium et ne tarde pas y succomber. Un frère est atteint d'un mal de Pott cervico-dorsal. L'enfant, vacciné, se développe sans aucun incident morbide ; il est revacciné à l'âge d'un an; à ce moment, il pèse 9000 grammes. A l'âge de trois ans et deux mois, étant en parfaite santé, il est de nouveau revacciné par voie buccale et continue à se développer normalement.

Observation 6. — G. L..., née le 1er janvier 1927, pèse 2340 grammes; elle est vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact intime d'une mère atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte contractée bien avant la naissance du dernier enfant; elle succombe cinq mois et demi après cette naissance. Un autre enfant non vacciné est mort de méningite à l'âge de huit mois. L'enfant, vacciné malgré sa débilité au moment de sa naissance, non allaité par sa mère, reprit rapidement un développement normal sans aucun incident pathologique. Revacciné à l'âge d'un an, il était en excellente santé lorsque nous le revîmes pour la dernière fois, en juin 1929.

Observation 7. — J. V..., née le 13 mars 1927 ; elle pèse 2900 gr. et est vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact d'un père atteint de tuberculose pulmonaire ouverte. Cette fillette, malgré un « spina bifida » dont elle est atteinte et un ralentissement manifeste de la croissance jusqu'au sixième mois de la vie, reprend ensuite son développement normal ; elle est revaccinée à l'âge d'un an et trois mois. Elle continue à se comporter normalement jusqu'au moment, où, ayant subi une opération pour sa maladie congénitale (spina bifida), elle a présenté quelques troubles urinaires.

Observation 8. — L. R..., né le 26 mars 1927, est vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact de son père, souffrant d'une tuberculose pulmonaire ouverte avec hémoptysies fréquentes jusqu'à l'âge d'un an ; à ce moment, son père succombe. Il pesait 3000 grammes à sa naissance, s'est mal développé pendant les deux premiers mois, puis a repris une courbe normale de croissance jusqu'à l'âge d'un an. A ce moment, il fait pendant un mois une fièvre, le développement continue à se faire normalement. Il est revu le 20 juin 1929 en excellent état.

Observation 9. — L.-A. S..., né le 25 mars 1926 ; pèse 3250 grammes. Il est vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact de son père, souffrant de tuberculose pulmonaire ouverte et qui succombe au mois de juillet 1928. Il se développe normalement : il pèse 5300 grammes à quatre mois, 8220 grammes à un an; à deux ans, il dépasse le poids de 12 kilogrammes. Revaccination à un an et à trois ans, il est revu le 30 juin 1929 en parfaite santé.

Observation 10. — L. A..., né le 21 novembre 1927 ; pèse 3800 grammes, est vacciné par voie buccale. Il est frère de l'enfant dont il s'agit dans l'observation précédente (observation 9). L'enfant se développe normalement sans aucun incident pathologique; à trois mois, il pèse 4900 grammes; à six mois, il pèse 6000 grammes. Revu le 20 juin 1929, en excellente santé.

Observation 11. — M. B..., né le 3 novembre 1926; pèse 3500 grammes; vacciné par voie buccale; il vit en milieu tuberculeux. Sa mère, très anémiée, présente des lésions fibroscléreuses des poumons, décelables par la radioscopie; un oncle souffrant de tuberculose pulmonaire bilatérale, avec expectoration très abondante et richement bacillifère, habite le même. logement et vient très souvent au contact de l'enfant. Ce malade succombe cinq mois après la naissance du petit vacciné. Le mois suivant, l'enfant souffre d'une bronchite qui dure dix à quinze jours; l'examen radioscopique et la cutiréaction sont négatifs. Il se développe normalement; à l'âge d'un an, l'enfant pèse 10.200 grammes; il est revacciné à ce moment. A l'âge de deux ans et sept mois, il pèse 17 kilogrammes.

Observation 12. — I. V..., né le 24 mars 1927; pèse 3250 grammes; vacciné par voie buccale. Au moment de l'accouchement, la mère était atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte, avec laryngite et crachats bacillifères. Elle vit au contact très intime de son enfant pendant deux semaines. Elle succombe au bout de deux mois. L'enfant, très débile pendant le premier mois avec une cutiréaction négative, élevé par sa grand'mère, se développe rapidement. Revacciné au bout d'un an, il est très bien portant; visité le 20 juin 1929, sa santé est excellente.

Observation 13. — P. C..., née le 23 avril 1927; pèse 2600 grammes; vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte pendant un an et quatre mois, jusqu'à la mort de celle-ci. Allaitée par une nourrice, l'enfant suit la courbe normale de croissance (3750 grammes à deux mois, 7000 grammes à sept mois, 9000 grammes à un an; elle est revaccinée à l'âge d'un an. Pendant les premières semaines après la mort de sa mère, l'enfant souffre d'une bronchite qui dure moins d'un mois; la radiographie montre une hypertrophie ganglionnaire trachéobronchique plus accentuée du côté droit; la cutiréaction de la tuberculine est négative; le développement reste absolument normal. A la dernière visite, le 26 juin 1929, l'enfant se trouve en bonne santé.

Observation 14. — E. C..., née le 29 août 1927; pèse 3300 grammes; elle est vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact intime de son père, atteint de tuberculose pulmonaire ouverte, jusqu'au mois d'octobre 1927. A ce moment, le père succombe. Pendant ce temps, l'enfant se développe mal ; cinquante jours après sa naissance, elle n'avait gagné que 300 grammes. La croissance redevint normale aussitôt après la mort du père tuberculeux. Revaccinée à un an, elle était en très bonne santé le 21 juin 1929.

Observation 15. — E. B..., née le 4 janvier 1927; pèse 2900 grammes; vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact intime de sa mère, souffrant de tuberculose pulmonaire ouverte; cette dernière succombe au mois d'octobre 1928. L'enfant, allaitée par sa mère pendant les premiers mois de la vie, se développe mal; la croissance ne reprend son cours normal qu'après que, sur les conseils de son médecin, la mère, dont l'état s'aggravait rapidement, eut cessé de l'allaiter. A l'âge d'un an, l'enfant, qui continuait à vivre au contact de sa mère sans être allaitée par elle, pesait 11 kilogrammes et était en parfaite santé. Revaccinée à l'âge d'un an; revue récemment, son état est florissant.

Observation 16. — A. P..., née le 23 mai 1927; pèse 3250 grammes; elle est vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte d'une tuberculose fibroscléreuse vérifiée par la radiologie. Elevée dans de bonnes conditions, l'enfant commence à fébriciter depuis le premier jusqu'au dixième mois, sans aucun signe clinique d'une affection organique. A l'âge d'un an et huit mois, elle pèse 12.500 grammes. Elle était en parfaite santé lorsque nous la revîmes pour la dernière fois, le 20 juin 1929.

Observation 17. — M. M..., né le 15 juin 1927; pèse 3.250 grammes; vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact d'une tante atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte qui habite la même chambre et succombe au bout d'un an. Une autre tante est morte de tuberculose dans le même logement quelques jours avant la naissance de l'enfant vacciné. Le père et la mère sont cliniquement indemnes; un autre enfant est atteint de mal de Pott. L'enfant se développe normalement, pèse 4600 grammes à un mois et 8000 grammes à onze mois ; il est revacciné à l'âge d'un an. Santé florissante quand nous le revîmes, le 20 juin 1929.

Observation 18. — F. C..., née prématurément le 20 février 1928 (à sept mois); pèse 2700 grammes; elle est vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de son père atteint de tuberculose pulmonaire ouverte et se développe à peu près normalement; elle pèse 7900 grammes à l'âge d'un an; alimentation artificielle. Revaccinée à un an, elle est revue en très bon état à la fin de mai 1929.

Observation 19. — A. D..., né le 13 mars 1928; est vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact intime de son père, atteint de tuberculose pulmonaire bilatérale ouverte et présentant des hémoptysies abon-

dantes; la famille vit dans les conditions les plus misérables, ne disposant que d'un seul lit pour cinq personnes. A l'âge d'un an, l'enfant, en très bon état, est revacciné. Revu le 6 juin 1929, il est en bonne santé; à ce moment, l'état de son père s'est considérablement aggravé.

Observation 20. — M. I..., née le 10 mai 1928; vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte, avec hémoptysies abondantes; elle est allaitée par sa mère pendant six semaines; puis elle est soumise à l'allaitement artificiel. Elle se développe sans incidents pathologiques et est revaccinée à l'âge d'un an. Elle est revue en parfaite santé au mois de juin 1929; l'état de sa mère s'est considérablement aggravé.

Observation 21. — G. M..., né le 7 avril 1928; est vacciné par voie buccale. L'enfant est élevé en milieu bacillifère : son père est atteint de tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse bilatérale; sa mère présente des lésions unilatérales moins prononcées; un frère de quinze ans est très débile. L'enfant se développe normalement; est revacciné à l'âge d'un an. Revu en parfaite santé au mois de juin 1929.

Observation 22. — E. D..., née le 15 mai 1928; est vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte de tuberculose ouverte, tuberculose déclenchée par l'accouchement; l'enfant, très mal soignée, se développe néanmoins d'une façon normale. Revaccinée à un an, elle est revue le 16 juin 1929 en très bonne santé.

Observation 23. — P. L..., né le 28 juin 1928; pèse 3500 grammes; vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte survenue vers le cinquième mois de la gestation. La mère succombe au mois d'avril de l'année suivante. L'enfant, normalement développé sans incidents morbides, a été revacciné tout récemment.

Observation 24. — P. M..., né le 2 juillet 1928; pèse 3500 grammes; vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact de son père, atteint de tuberculose ouverte; celui-ci est entré au sanatorium récemment. Dans la même famille, deux enfants sont morts à l'âge de trois mois et d'un an, sans causes bien déterminées. A l'âge de trois mois, l'enfant est atteint d'une pneumonie qui dure vingt jours; après quoi, il se remet rapidement. Il était en très bonne santé quand nous le revîmes, en juin 1929.

Observation 25. — A. P..., née le 29 juillet; vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de son père, atteint de tuberculose pulmonaire ouverte. Visitée la dernière fois le 22 juin 1929, la santé de l'enfant est florissante, son développement normal.

Observation 26. — P.-M. C..., née le 5 juillet 1928 ; pèse 3400 grammes vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte avec hémoptysies

fréquentes. Dans la même famille, trois enfants sont morts de tuberculose à l'âge de quatre ans, de deux ans et de neuf mois; un quatrième succombait à la suite d'un érysipèle. L'enfant, vaccinée après avoir souffert pendant dix jours d'une pneumonie dont il se remet rapidement, se développe normalement sans aucun incident pathologique. Revue le 25 juin 1929, la santé de l'enfant est florissante.

Observation 27. — M. B..., née le 15 août 1928; pèse 3000 grammes; vaccinée par voie buccale. L'enfant vit au contact de sa mère, atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte, avec expectoration abondante et crachats très riches en bacilles. L'enfant se développe normalement, bien que vivant en contact très intime avec sa mère : allaitement maternel et lit commun. Revue la dernière fois le 24 juin 1929, l'enfant est en bonne santé.

Voici maintenant l'observation de deux enfants vaccinés vivant en milieu bacillifère et ayant succombé à la tuberculose :

Observation 28. — P. N..., né le 6 octobre 1926; pèse 3650 grammes; vacciné par voie buccale, l'enfant vient en contact très fréquemment avec un oncle atteint de tuberculose pulmonaire ouverte. Au bout de six mois, l'enfant tombe malade (phénomènes pulmonaires et méningés); il succombe. L'examen clinique, pratiqué par le docteur Moscu, et l'examen radiologique (docteur Brandès) confirment l'existence d'une méningite tuberculeuse et d'une lobite supérieure droite accompagnée d'une adénopathie trachéobronchique tuberculeuse.

Observation 29. — G. P..., né le 3 janvier 1929; accouchement avec application de forceps ayant provoqué une paralysie faciale gauche; pèse 3000 grammes; vacciné par voie buccale. L'enfant vit au contact intime de son père, atteint de tuberculose pulmonaire ouverte, avec expectoration très riche en bacilles. La mère présente des lésions pulmonaires peu étendues. Au cours des deux derniers mois, l'état du père s'aggrave ; à ce moment (fin mai 1929), l'enfant tombe malade avec symptômes pulmonaires et méningés. Transporté à l'hôpital des Enfants, il y succombe ; l'examen nécropsique et anatomo-pathologique montre l'existence de lésions tuberculeuses.

Relevons, parmi les 27 observations précédentes, celles où une maladie intercurrente (rougeole, par exemple, pneumonie, etc.) n'exerce néanmoins aucune action nocive sur l'état général des petits vaccinés, bien que vivant au contact de leurs parents tuberculeux. Notons également le cas de ces enfants allaités par leur mère tuberculeuse et ayant présenté un retard prononcé dans la croissance jusqu'au moment où l'allaitement maternel ayant cessé, la croissance normale s'établit rapidement; ou bien encore l'observation de cet enfant retardé dans son développement tant qu'il vit au contact de son père, atteint de tuberculose ouverte,

et dont l'état général s'améliore rapidement, avec retour à la normale aussitôt après la mort de celui-ci.

3° Observations du docteur Mârtz (de Caracal)

Le docteur Mârtz, qui a écrit une étude monographique très soignée et très instructive (1) sur les vaccinations par le B. C. G. pratiquées par lui dans la ville de Caracal (415 enfants vaccinés depuis 1927 sur 507 nouveau-nés, soit une proportion de 81,8 % sur le chiffre total des naissances), a pu suivre un nombre de 17 enfants vacinés vivant en milieu bacillifère, dont 14 au contact d'une mère tuberculeuse et les 3 autres au contact d'un père ou d'une sœur atteints de tuberculose ouverte. L'un de ces enfants, atteint de syphilis congénitale et traité par les frictions mercurielles, mourut de pneumonie; un autre mourut de gastro-entérite; les 15 autres, bien que vivant en contact bacillifère, sont bien portants. Parmi eux, 10 sont vaccinés depuis plus d'un an (douze à quinze mois); les 5 autres le sont depuis moins d'un an (huit à onze mois). Aucun de ces 15 enfants n'est mort de tuberculose.

Avant d'exposer les observations cliniques du docteur Mârtz, nous croyons intéressant de reproduire quelques passages du remarquable rapport qu'il a bien voulu nous envoyer récemment au sujet des vaccinations antituberculeuses de la ville de Caracal:

« D'après moi, les résultats de la vaccination sont absolument admirables. La presque totalité des enfants vaccinés sont en parfait état de santé; un petit nombre d'entre eux présente un certain degré de débilité dû aux détestables conditions de misère et d'alimentation insuffisante dans lesquelles ils vivent. Presque tous ces enfants sont bien développés, présentent un poids normal et souvent un poids supérieur à la normale.

« Je n'ai observé aucun accident dû à la vaccination; la mortalité générale de ces enfants pour toutes espèces de causes de maladie est très inférieure à la normale; la mortalité par tuberculose parmi eux a été nulle. . . . . .

« Aussi mon impression sur l'efficacité de la vaccination est-elle excellente. Depuis le début des vaccinations à Caracal, le 8 novembre 1927 jusqu'au 31 décembre 1928, le nombre des naissances a été de 507 ; sur ce nombre, 415 ont été vaccinés ; le nombre des enfants non vaccinés par le B. C. G. a été de 92, en

(1) F. Martz : « Un an de vaccinări antituberculoase cu B. C. G. la Caracal (8 noembrie 1927 până la 8 noembrie 1928) » (*Revista Stiinţelor medicale*, 1929, vol. XVIII, p. 121).

sorte que 81,8 % du nombre total des naissances a été soumis à la vaccination. Un nombre minime de familles ont refusé la vaccination (à peine 6 %), les autres ont échappé à cette vaccination pour des causes diverses, généralement indépendantes de notre volonté; nous avons évité néanmoins de vacciner les enfants nés par trop débiles ou fébricitants après la naissance. . . . .

« Aucun des enfants vaccinés n'est mort d'une forme quelconque de tuberculose. La mortalité générale, pour toutes espèces de causes de décès, a été de 44 sur l'ensemble des 415 vaccinés, soit une proportion de 10,6 % ; au contraire, la mortalité générale sur l'ensemble des 92 enfants non vaccinés a été de 38, soit une mortalité de 41 %.

« Il est donc certain que les vaccinations sont complètement inoffensives et d'une innocuité parfaite. La mortalité générale est infiniment plus réduite chez les vaccinés que chez les témoins. La vaccination préventive par le B. C. G. a eu pour résultat que pas un enfant n'est mort de tuberculose et qu'aucun n'a pris cette maladie, même vivant au contact de sa mère ou d'autres membres de sa famille atteints de tuberculose ouverte. »

Voici maintenant les observations résumées envoyées par le docteur Mârtz et concernant les enfants vaccinés vivant en milieu bacillifère :

Observation 1. — Enfant R. V. S..., âgé d'un an et trois mois ; né le 1er décembre 1927, vacciné par voie buccale. Père atteint de tuberculose pulmonaire ouverte; l'enfant est normalement développé, florissant d'aspect, état du poumon normal. Allaité par sa mère à la date du 15 mars 1929, il pesait 10.500 grammes.

Observation 2. — Enfant I. N. R..., né le 4 décembre 1927, vacciné par voie buccale, âgé actuellement d'un an et trois mois. Mère atteinte de tuberculose ouverte des deux sommets, avec hémoptysie le 30 décembre 1927. Au cours de l'année 1928, l'enfant a présenté quelques poussées congestives des poumons sans fièvre. Le 24 mars 1928, apparition d'une adénite sous-maxillaire droite, disparue plus tard. Le poids est resté normal. L'enfant a été allaité par sa mère, tuberculeuse. Actuellement, il est en bonne santé. Les conditions hygiéniques du logement sont très mauvaises. Au 5 mars 1929, l'enfant était florissant et pesait 9800 grammes.

Observation 3. — Enfant V. G. S..., né le 2 janvier 1928, vaccination par voie buccale. Il a actuellement un an et deux mois. Poids à la naissance, 3000 grammes. Mère tuberculeuse, avec lésions des deux sommets et hémoptysie en août 1926. Frère mort de méningite tuberculeuse. L'enfant, vacciné, est allaité par sa mère. Le logement est une misérable baraque dans les plus mauvaises conditions d'hygiène ; il

s'agit d'une famille de tziganes. L'enfant, visité en novembre 1928, est en bon état de santé ; état pulmonaire normal. Pas d'adénopathie. Au 5 mars 1929, l'enfant est en bonne santé, mais d'un poids inférieur à la normale (7800 grammes), à cause de l'insuffisance de l'alimentation.

Observation 4. — Enfant Stefan D..., né le 13 janvier 1928 ; poids à la naissance, 2600 grammes. Vacciné au B. C. G. ; âgé actuellement d'un an et deux mois. Mère atteinte de lésions tuberculeuses du second degré au sommet gauche ; elle est inscrite comme tuberculeuse au dispensaire de la Corporation ouvrière. Expectoration bacillifère. Enfant allaité par sa mère. Examiné à plusieurs reprises, on constate un développement normal. Il pèse 7.500 grammes en novembre 1928. Actuellement, 5 mars 1929, malgré les mauvaises conditions d'hygiène, l'enfant est bien portant. Examen des poumons normal. Pas d'adénopathie. Poids, 8300 grammes, à cause de l'insuffisance de l'alimentation.

Observation 5. — Enfant Nathalie-S. C..., née le 10 février 1928. Poids à la naissance, 2900 grammes. Vaccination par voie buccale. Le père de l'enfant, invalide de guerre et tuberculeux, est mort de sa maladie le 29 juin 1928. L'enfant a pu être suivie pendant quelques mois, puis sa mère a déménagé dans une ville moldave (adresse inconnue).

Observation 6. — Eugénie-D. V..., née le 27 février 1928 ; poids à la naissance, 3200 grammes ; vaccination par voie buccale. Père tuberculeux, mort de tuberculose un an après la naissance de sa fille. Deux autres enfants, morts l'un de méningite tuberculeuse, l'autre de péritonite tuberculeuse. L'enfant, nourrie au biberon, présente quelques troubles gastro-intestinaux ; état pulmonaire normal ; pas d'adénopathie. En mars 1929, bon état de santé, mais poids inférieur à la normale (7500 grammes).

Observation 7. — Zoé-G. D..., née le 11 mars 1928 ; poids à la naissance, 3100 grammes ; vaccinée par voie buccale. Mère très débile, très anémiée, tuberculose du sommet gauche. Enfant normalement développée au début, puis débilitée par suite d'une alimentation tout à fait insuffisante. Vue pour la dernière fois le 14 novembre 1928.

Observation 8. — Marie-T. S..., âgée de douze mois, née le 16 mars mars 1928; poids à la naissance, 3000 grammes; vaccination par voie buccale. Mère très débilitée, lésions tuberculeuses des deux sommets. Elle a été mariée deux fois, ses deux maris étaient tuberculeux. Avec son premier mari, elle a eu douze enfants, dont sept sont morts de méningite tuberculeuse. De son second mari, elle a eu l'enfant dont il est question dans cette observation, que nous avons vacciné au B. C. G. ; son second mari, atteint de tuberculose avancée, est mort quelques semaines après la naissance de son enfant. L'enfant, au début, s'est développée faiblement. C'est ainsi que, au 10 juillet 1928, elle

pesait 1 kilogramme de moins que la normale. L'état était meilleur le 10 septembre 1928. Elle reste néanmoins débile, étant allaitée insuffisamment au sein par sa mère, qui est épuisée. L'enfant présente dans la région cervicale et inguinale quelques petits ganglions. Examen des poumons normal. Revue le 5 mars 1929, elle est saine, mais d'un poids un peu faible (7100 grammes).

Observation 9. — Catherine-A. C..., née le 16 mars 1928 ; poids à la naissance, 3000 grammes. Vaccinée par voie buccale. La mère présente des lésions de ramollissement aux deux sommets. L'enfant a eu à plusieurs reprises de la diarrhée verte et son développement est médiocre. Etat pulmonaire normal ; pas d'adénopatie. Actuellement, elle est âgée d'un an.

Observation 10. — Tudor-C. D..., né le 2 avril 1928, poids à la naissance 3100 grammes. Vacciné par voie buccale. Mère très débile, atteinte de lésions tuberculeuses du sommet droit. Sur ses quatre enfants, trois sont morts de congestion pulmonaire de nature suspecte (tuberculose ?). L'enfant est alimenté au sein par sa mère. Examiné le 5 mars 1929, il ne pèse que 6500 grammes. L'état des poumons est mauvais ; congestion pulmonaire étendue jusqu'à la base du poumon droit. Cet état de congestion, avec râle bulleux datant de quatre mois. On peut supposer une tuberculose du poumon.

Observation 11. — Vasilica-A. M..., née le 16 mai 1928 ; poids à la naissance, 2300 grammes ; vaccinée par voie buccale. La mère présente des râles crépitants et des craquements au sommet pulmonaire gauche. Râle de congestion pleuro-pulmonaire à la base gauche ; elle tousse et expectore. L'enfant, née débile, a actuellement un poids normal, était en très bonne santé lorsque nous la visitâmes pour la dernière fois, le 16 janvier 1929.

Observation 12. — Enfant I. G..., né le 7 juillet 1928 ; poids à la naissance, 3200 grammes. A vécu au contact de son grand-père tuberculeux, qui est mort de tuberculose deux semaines après la naissance de l'enfant. L'enfant s'est développé normalement et est en bonne santé.

Observation 13. — Constantin-A. R..., né le 20 août 1928 ; poids à la naissance, 3000 grammes. La mère a eu une hémoptysie avant l'accouchement et présente des lésions tuberculeuses au sommet droit. La grand'mère de l'enfant qui habite le même logement est atteinte, elle aussi, de tuberculose pulmonaire. L'enfant, médiocrement développé au début, a repris bientôt son poids normal. Bronchite intercurrente, avec photophobie. Actuellement, il est en très bonne santé. Etat du poumon normal. Pas d'adénopatie, poids de 7400 grammes au 5 mars 1929.

Observation 14. — Florine-F. P..., née le 16 septembre 1928 ; vaccinée par voie buccale ; a une sœur âgée de dix ans atteinte de tuberculose pulmonaire très avancée avec cavernes. L'enfant est normale, malgré une bronchite passagère.

Observation 15. — Michel-N. C..., né le 30 octobre 1928 ; vacciné par voie buccale. La mère est atteinte de tuberculose des deux poumons. Le 25 mars 1929, enfant en bonne santé ayant un poids normal, avec état pulmonaire normal. Un petit ganglion cervical droit. Il vit dans des conditions de misère extrême.

Observation 16. — Florica-E.-C. B..., née le 9 décembre 1929 ; poids à la naissance, 3200 grammes ; vaccinée par voie buccale. Mère atteinte de tuberculose pulmonaire du sommet droit. L'enfant, visitée deux mois et demi après sa naissance, est médiocrement développée, mais d'aspect sain. Etat des poumons normal, pas d'adénopatie.

L'auteur du rapport ajoute :

« Ces seize observations d'enfants vivant en milieux tuberculeux et vaccinés nous montrent que, malgré le contact bacillifère, bien que nés de mères tuberculeuses, malgré une alimentation tout à fait insuffisante, ces enfants sont néanmoins restés en vie et en bonne santé. L'état de débilité relative de certains d'entre eux doit être mis sur le compte de l'insuffisance alimentaire et des conditions hygiéniques déplorables du milieu. Tous appartiennent à des familles très pauvres, vivant misérablement dans des logements dépourvus de lumière. La sévérité des conditions dans lesquelles se poursuit notre expérience ne peut que mettre en évidence la très haute valeur de la vaccination par le B. C. G. En effet, sur les seize enfants vaccinés, un seul présente des signes pulmonaires qui pourraient faire soupçonner la tuberculose. »

4° Observations du docteur Alexandresco (de Targoviste)

Après avoir insisté sur la parfaite innocuité de la vaccination par le B. C. G., le docteur Alexandrescu nous envoie les trois observations suivantes d'enfants vivant en contact bacillifère et vaccinés.

Observation 1. — Enfant G.-I. A..., né le 20 août 1926. Mère atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte ; a eu un frère mort de tuberculose à l'âge d'un an et demi. A été vacciné aussitôt après sa naissance. Bien qu'élevé au contact de sa mère tuberculeuse et allaité par elle, l'enfant, âgé aujourd'hui de deux ans et sept mois, s'est développé normalement et est en parfait état de santé.

Observation 2. — Michel T..., né le 3 octobre 1926 ; vacciné après sa naissance. Mère atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte avec expectoration de bacilles. L'enfant, bien qu'élevé au contact de sa

mère et allaité par elle, s'est développé normalement, a supporté facilement une coqueluche et est en parfaite santé aujourd'hui 5 mars 1929, étant âgé de deux ans et demi.

Observation 3. — Enfant C. B..., né le 12 juin 1927, d'une mère atteinte de tuberculose avancée, morte trois mois après la naissance de l'enfant. L'enfant a été élevé par la sœur de sa mère, qui elle-même succomba à la tuberculose au bout d'un an. L'enfant, vacciné à sa naissance, s'est développé normalement ; après la mort de sa mère, il a supporté sans accidents l'alimentation par le lait de vache et a été revacciné le 11 juin 1928. Il est âgé aujourd'hui de vingt et un mois (mars 1929) et sa santé est florissante.

5° Observations du docteur R. Leibovici (de Bucarest)

Le docteur Leibovici a eu l'occasion de pratiquer les vaccinations par le B. C. G. chez 541 enfants nouveau-nés appartenant à la communauté israélite de Bucarest. Sur ce nombre, 50 ont été perdus de vue, 19 vivent en milieu bacillifère, 217 ont été revaccinés. Jusqu'au 1er juin 1929, 24 de ces enfants sont morts, dont 2 appartenant à des familles de tuberculeux. Les causes de la mort ont été les suivantes :

a) Familles de tuberculeux : gastro-entérite, 1 cas; broncho-pneumonie, 1 cas; tous deux avant l'âge de trois mois.

b) Familles non tuberculeuses : broncho-pneumonie, 7 cas, dont 5 d'un à trois mois et 2 de trois et six mois; pneumonie, 1 cas (avant trois mois); bronchite capillaire, 1 cas (de trois à six mois); coqueluche, 1 cas (de trois à six mois); gastro-entérite, 5 cas (dont 3 avant trois mois et 2 de trois à six mois et 1 de six à douze mois) ; méningite cérébro-spinale, 1 cas (de six à douze mois); méningite non spécifiée, 1 cas (de trois à six mois); athrepsie, 2 cas; érisypèle, 1 cas; cause inconnue, 1 cas.

La mortalité générale pour toutes espèces de causes de maladies a été, chez ces enfants, de 4.4 %. Parmi les enfants vivant en milieu bacillifère, aucun n'a présenté de signes quelconques de tuberculose, bien que n'ayant jamais été éloignés de leurs parents tuberculeux.

Nous donnons plus bas les observations de 8 de ces enfants vivant en milieu bacillifère (mère tuberculeuse, 1 cas; père tuberculeux, 6 cas; grand'mère tuberculeuse, 1 cas). 3 de ces enfants ont dépassé aujourd'hui l'âge de deux ans et ont été revaccinés par voie buccale au bout de la première année ; 4 ont dépassé l'âge d'un an et 3 d'entre eux ont été revaccinés; le dernier a été vacciné depuis sept mois. Tous ont également prospéré.

Observation 1. — J. C..., née le 19 février 1928, pèse à la naissance 4600 grammes ; vaccinée par voie buccale. Son père, typographe de profession, est âgé de vingt-neuf ans et est atteint depuis trois ans de tuberculose pulmonaire. Le 7 avril 1928, l'enfant est en bonne santé et pèse 5700 grammes. En février 1929, il est revacciné. En juin 1929, l'état de santé est florissant, bien que l'enfant vive en contact permanent avec son père.

Observation 2. — M. H..., né le 11 mars 1928. Son père, tailleur de profession, est atteint de tuberculose pulmonaire et meurt de sa maladie huit mois après la naissance de l'enfant. Le 14 mars 1929, l'enfant est revacciné. A ce moment, son développement est normal et son état de santé excellent, bien qu'ayant vécu au contact intime de son père jusqu'à la mort de ce dernier. Le 11 juin 1929, il est en très bon état de santé.

Observation 3. — C. S..., née le 19 juin 1928. Son père, cordonnier, âgé de trente-cinq ans, atteint de tuberculose. Entre au sanatorium trois mois après la naissance de son enfant. En mars 1929, l'enfant est en parfaite santé, pèse 8300 grammes. Sa santé est excellente en juin 1929.

Observation 4. — I. T.., né le 19 décembre 1928. Son père, tailleur, âgé de trente ans, est atteint depuis deux ans de tuberculose pulmonaire. Au 3 mai 1929, l'enfant est normalement développé et en bon état de santé.

Observation 5. — P. A..., né le 27 mai 1927. Vit au contact d'une grand'mère atteinte de lésions bacillaires guéries et d'un oncle atteint de tuberculose pulmonaire ouverte, qui habite le même logement que ses parents. En avril 1928, il pèse 11.700 grammes. Présente un développement normal et est en très bon état de santé. Il est revacciné en mai 1928 et se porte bien en juin 1929.

Observation 6. — M. I..., né le 12 février 1928; son père, fourreur de profession, âgé de quarante-deux ans, est atteint depuis deux ans de tuberculose pulmonaire. L'enfant est revacciné le 26 février 1929. En juin 1929, il est développé normalement et en parfait état de santé.

Observation 7. — V. F..., née le 15 mai 1927; son père, âgé de trente-six ans, est comptable; il est atteint de tuberculose pulmonaire chronique, compliquée de laryngite tuberculeuse. Le 1er octobre 1927, il meurt de sa maladie. En février 1928, l'enfant pèse 8500 grammes et est bien portante. On la revaccine le 16 mai 1928. Elle est actuellement développée normalement et en très bonne santé.

Observation 8. — H. H..., né le 18 avril 1927; sa mère, âgée de vingt-trois ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire. Le 4 octobre 1927, l'enfant, en très bon état de santé, pèse 7050 grammes. On le

revacciné le 23 avril 1928. En mai 1928, il pèse 8900 grammes et est en très bon état de santé (1).

6° Observations du docteur M. Nasta (de Bucarest)

Voici enfin quelques observations cliniques que le docteur M. Nasta a publiées dans le travail dont il a été question plus haut (2) :

Observation 1. — E. I.., née le 9 avril 1926; pèse 3500 grammes à la naissance. Sa mère, âgée de vingt ans, atteinte de tuberculose ouverte du poumon gauche et de pleurite droite. Le 14 mars 1927, l'enfant, en bonne santé, est revaccinée. Actuellement, l'enfant est en bonne santé, bien développéè et continue à vivre au contact de sa mère.

Observation 2. — A. P..., née le 8 juin 1926; père mort de tuberculose pulmonaire avant la naissance de l'enfant. La mère, âgée de trente-sept ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte; une sœur de la mère est atteinte de la même maladie. Un autre enfant a succombé à une adénopathie tuberculeuse. A l'âge d'un an, l'enfant pèse 6800 grammes et est en bonne santé; en novembre 1927, elle est revaccinée; actuellement (décembre 1928) l'enfant est en bonne santé et continue à vivre au contact de sa mère.

Observation 3. — C. V..., né le 11 octobre 1926; pèse, à la naissance, 3360 grammes; sa mère, âgée de vingt-quatre ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire bilatérale. Sa grand'mère est atteinte de tuberculose pulmonaire fibroscléreuse. En octobre 1927, l'enfant, bien développé, est revacciné. Actuellement, il vit au contact de sa mère et de sa grand'mère.

Observation 4. — L. M..., née le 13 novembre 1926; pèse à la naissance 2900 grammes. Son père, âgé de quarante ans, menuisier de profession, est atteint de tuberculose pulmonaire; son grand-père est mort de la même maladie. En décembre 1926, l'enfant est atteinte d'une bronchite qui guérit au bout de deux semaines. En novembre 1927, elle est bien développée, en bonne santé; on la revaccine. Actuellement, sa santé est bonne; elle vit au contact de son père.

Observation 5. — S. E., née le 9 décembre 1926; pèse à la naissance 2400 grammes. Son père, atteint de tuberculose pulmonaire, est soigné au dispensaire. Un enfant de quatre ans est mort de broncho-pneumonie (?). Le 12 octobre 1927, l'enfant est bien portante et pèse 6000 grammes; on la revaccine à l'âge d'un an. Actuellement, elle est en bonne santé et vit au contact permanent de son père.

(1) R. Leibovici : *Contribuții la Studiul Inocuității și eficacității vaccinului B. C. G.*, thèse de Bucarest, 25 juin 1929.

(2) M. Nasta et T. Veber : *Revista Stiințelor Medicale*, n° 12, déc. 1928.

Observation 6. — B. H..., née le 18 janvier 1927; pèse à la naissance 2880 grammes. Sa mère, âgée de vingt-deux ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte et soignée au dispensaire Filaret. A l'âge de deux mois, l'enfant est atteinte de grippe avec phénomènes de congestion pulmonaire qui dure environ deux semaines. Le 10 janvier 1928, l'enfant est en parfait état de santé et revaccinée par le B. C. G. Actuellement, sa santé est excellente, quoique continuant à vivre en milieu contaminé.

Observation 7. — A. I..., né le 14 janvier 1927; pèse 3400 grammes à sa naissance. Sa mère, âgée de vingt-trois ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire fibroscléreuse, avec adénopathie cervicale. L'enfant, nourri par sa mère, se développe normalement. Au 16 janvier 1928, il est en parfait état de santé et pèse 8400 grammes; on le revaccine à ce moment.

Observation 8. — P. A..., né le 26 février 1927. Sa mère, âgée de vingt-deux ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire deux mois après la naissance de l'enfant, au cours de l'allaitement. Quelques mois plus tard, l'enfant est placé à la crèche Sainte-Catherine, tandis que sa mère entre pour deux mois au sanatorium. Au bout de ce temps, bien que son état se soit aggravé, elle rentre chez elle et reprend son enfant. A l'âge d'un an, l'enfant, bien développé, en bon état de santé, est revacciné au B. C. G. Actuellement, il continue à vivre au contact de sa mère. Sa santé est excellente.

Conclusions. — Pour établir les résultats statistiques que nous avons résumés dans la première partie de ce chapitre, nous avons rigoureusement tenu compte des « tables de vie » *(Life Tables)*. Ils suffisent amplement pour démontrer que l'action préventive de la vaccination par le B. C. G. est aujourd'hui une certitude. D'autre part, de la lecture des 64 observations cliniques que nous avons citées à titre d'exemple, il résulte cette constatation bien nette : c'est que le milieu endémique qui a servi de champ d'observation à l'expérience roumaine se présente souvent dans des conditions de misère sociale et d'insuffisance hygiénique très marquées ; insalubrité et encombrement des logements, misère économique et carence alimentaire, absence de soins élémentaires de la première enfance expliquant l'énorme mortalité infantile qui caractérise les pays du Sud-Est européen en général. Notre expérience d'immunisation par le B. C. G., poursuivie dans des conditions de milieux parfois aussi détestables, se présente, on le voit, sous l'aspect d'une expérience de laboratoire où l'expérimentateur se serait volontairement placé dans les conditions expérimentales les plus sévères. Les résultats obtenus n'en sont que plus éloquents.

Si à tout cela on ajoute le fait qu'à aucun moment les petits vaccinés vivant en milieu bacillifère n'ont été isolés ni mis à l'abri des sources de contamination au contact desquelles ils ont passé les premiers mois de leur existence, on est en droit d'affirmer que la démonstration est éclatante et doit imposer la conviction à tout esprit critique de bonne foi.

VI. — *CONCLUSIONS*

1° Les calculs qui ont servi de base à notre statistique portent sur 17.535 observations d'enfants vaccinés par le B. C. G. ; en réalité, le nombre des nouveau-nés vaccinés en Roumanie dans l'espace d'un peu plus de trois ans est beaucoup plus considérable; mais nous avons éliminé volontairement de notre enquête tous ceux dont les fiches individuelles n'étaient pas suffisamment complètes et manquaient de l'une des indications essentielles suivantes : date de la naissance, date de la vaccination, date du décès ou du moment où l'enfant a été perdu de vue. De la sorte, nous avons pu travailler sur un matériel présentant, au point de vue des déductions statistiques, le maximum de garanties possibles.

Ces 17.535 enfants se décomposent selon l'âge de la manière suivante :

Age	Premier groupe	Deuxième groupe	Totaux
0- 6 mois	6.436	5.141	11.577
6-12 mois	3.167	1.213	4.380
12-18 mois	677	605	1.282
18-24 mois	150	119	270
24-30 mois	11	8	19
30-36 mois	5	3	8
Total	10.446	7.089	17.535

2° La méthode statistique utilisée pour l'étude du matériel rassemblé est celle des « tables de vie » *(Life tables)*, telle qu'elle a été adoptée par la Conférence technique du B. C. G. organisée par la Section d'Hygiène de la Société des Nations.

Dans ces conditions, la difficulté principale pour l'établissement d'une statistique qui exprimerait aussi exactement que possible la réalité des faits consiste dans la désignation précise des causes de décès. En effet, certains diagnostics purement symptomatiques, transmis sans aucune indication étiologique, peuvent prêter à la confusion et devenir une cause d'erreur, surtout lorsqu'il s'agit

de grouper les cas de mort dus à l'infection tuberculeuse (tel est, par exemple, le diagnostic de méningite, sans autre désignation causale). Dans le cas de doute, nous avons régulièrement attribué à l'infection tuberculeuse les cas de mort discutables au point de vue étiologique : de cette façon, nous sommes certains de n'avoir pas été, dans nos conclusions, d'un optimisme exagéré, — bien au contraire.

3° Notre expérience roumaine porte exclusivement sur les vaccinations chez l'homme. Aucune tentative n'a été faite jusqu'ici pour vacciner les bovidés. Les conditions de vie, dans les élevages, sont en Roumanie plus rustiques, et la stabulation y joue un rôle moins important que dans les pays d'Occident. Aussi la tuberculose y est-elle, relativement, moins répandue qu'ailleurs.

4° *L'expérimentation sur les animaux de laboratoire, aussi bien que l'étude des vaccinations chez l'homme, démontrent l'innocuité complète du B. C. G.*

5° L'inoculation du B. C. G. aux cobayes et aux lapins donne lieu à une réaction inflammatoire qui reste localisée, quelle que soit la voie d'introduction des bacilles. Jamais cette inoculation, même à doses massives, ne détermine de processus infectieux à tendance extensive. Jamais l'on observe de nécrose caséeuse au niveau des foyers réactionnels, jamais non plus de dissémination des lésions macroscopiques (abcès, nodules, etc.).

Les bacilles ne tardent pas à disparaître à l'intérieur des foyers inflammatoires et les lésions locales elles-mêmes se résorbent en quelques mois sans laisser de traces. Le blocage préalable du système réticulo-endothélial qui, lorsqu'il s'agit d'un bacille virulent, transforme une infection tuberculeuse bénigne en tuberculose rapidement mortelle, avec caséification massive des néoformations tuberculeuses, sont absolument sans influence sur l'évolution de l'infection par le B. C. G. : celle-ci demeure bénigne et évolue rapidement dans le sens de la guérison définitive.

L'infection, réputée si sévère, par aspiration intrapulmonaire, ne donne lieu, elle aussi, avec le B. C. G., qu'à une réaction inflammatoire qui reste localisée à l'intérieur des alvéoles; les lésions résiduelles de l'inflammation intra-alvéolaire ne tardent pas, elles-mêmes, à se résorber complètement.

L'expérience démontre l'absence des propriétés nosogènes du B. C. G. chez les animaux de laboratoire; elle confirme tout ce qui a été maintes fois établi un peu partout sur l'innocuité du bacille de Calmette-Guérin pour les différentes espèces d'animaux (bovidés, singes, etc.).

6° La même absence de virulence se constate lorsque l'on inocule le B. C. G. à l'homme, et tout ce que nous venons de dire à propos des animaux de laboratoire peut s'appliquer aux jeunes enfants. L'ingestion du B. C. G. par voie buccale (suivie, comme l'on sait, de la pénétration des bacilles dans les ganglions mésentériques) n'a jamais provoqué aucun accident. Là-dessus, l'avis des médecins roumains est unanime; tous déclarent le vaccin absolument inoffensif. D'ailleurs, la diminution considérable de la mortalité générale chez les enfants vaccinés (même parmi les enfants nés débiles) en est la meilleure preuve.

Parfois, l'ingestion du vaccin s'accompagne d'une légère hyperplasie du système ganglionnaire lymphatique, hyperplasie absolument transitoire, vite disparue et qui n'altère en rien la santé générale.

Inoculé par voie sous-cutanée, le vaccin provoque dans un nombre restreint de cas, au point d'inoculation, de petits abcès froids qui apparaissent quelques semaines après l'inoculation. Ces abcès restent localisés; il suffit de les ponctionner pour les faire disparaître.

7° La revaccination n'a jamais donné lieu, à notre connaissance, à des accidents capables de troubler en quoi que ce soit la santé générale. Quelle que soit la voie d'inoculation, la revaccination s'accompagne parfois d'une légère élévation thermique qui dure quelque jours. Quand elle se fait par voie sous-cutanée, la réaction locale, aussi bien que la réaction générale, sont souvent plus marquées si l'enfant vit en contact bacillifère. La revaccination par voie sous-cutanée doit être réservée, jusqu'à nouvel ordre, aux individus présentant une cutiréaction négative à la tuberculine.

8° Jamais, dans nos expériences, nous n'avons pu constater la moindre exaltation de la virulence. Les injections répétées de tuberculine chez les cobayes ayant reçu des doses massives de B. C. G., tout comme le blocage du système réticulo-endothélial, n'ont jamais modifié le moins du monde le pouvoir nosogène des bacilles. Les passages de cobaye à cobaye sont restés sans effet; l'inoculation de bacilles B. C. G. ayant séjourné un temps plus ou moins long dans l'organisme humain (pus d'abcès froids provoqués par le B. C. G., ganglions mésentériques recueillis à l'autopsie chez des enfants vaccinés et morts d'infection intercurrentes) n'a jamais provoqué chez le cobaye autre chose qu'une très légère réaction locale, souvent même cette réaction locale est demeurée absente.

9° Les bacilles absorbés par le nouveau-né disparaissent assez rapidement dans les ganglions où ils étaient cantonnés et les lésions locales provoquées par leur présence dans ces organes se résorbent en quelques semaines sans laisser de trace. A ce point de vue, l'évolution des processus inflammatoires observés chez l'homme est exactement superposable à ce que nous a enseigné l'expérimentation chez les animaux. Telles sont les conclusions que nous pouvons tirer de 22 cas d'autopsie pratiqués sur de jeunes enfants morts d'affections diverses à des intervalles de temps variables après l'ingestion du B. C. G.

10° L'action prémunisante du B. C. G. chez les bovidés et chez les singes anthropoïdes est aujourd'hui un fait parfaitement établi. Sur ce point, l'avis de la section vétérinaire de la Conférence du B. C. G., réunie à Paris en octobre 1928, a été formel.

Quant à l'action prémunisante du vaccin chez l'homme, elle se dégage, dans l'expérience roumaine, avec la plus grande netteté de l'étude des vaccinations faites en milieu bacillifère. Notre expérience s'est déroulée, en effet, dans des conditions de sévérité exceptionnelle; les enfants soumis à la vaccination et vivant au contact intime de malades atteints de tuberculose ouverte, appartenaient en général à un milieu social vivant dans des conditions d'hygiène et d'alimentation misérables; de plus, à aucun moment, ces enfants n'ont été isolés après la vaccination ni placés, sous une forme quelconque, à l'abri des réinfections journalières. Ces deux circonstances, si peu favorables à la réalisation d'un état d'immunité, donnent à notre enquête la valeur d'une véritable expérience de laboratoire.

Les résultats obtenus, analysés avec toute la rigueur des méthodes statistiques que nous avons adoptées, ont été des plus évidents. Alors que la léthalité par tuberculose chez les enfants jusqu'à un an, nés et élevés en milieu tuberculeux, est en Roumanie de 25 %, elle est tombée chez les enfants vaccinés et vivant dans les mêmes conditions, à 1,3 % pour les cas de tuberculose confirmée, ou à 2,3 % si aux cas de tuberculose confirmée on ajoute ceux (douteux comme diagnostic) que nous avons désignés dans notre travail sous le nom de tuberculose possible. Ce chiffre de 2,3 % est incontestablement trop élevé, car il englobe un certain nombre de cas n'ayant rien de commun avec l'infection tuberculeuse. Il est quand même éloquent.

L'efficacité prémunisante du B. C. G., démontrée par l'étude de 1.005 cas d'enfants vivant en milieu bacillifère et n'ayant jamais été isolés, est donc certaine. Sa valeur est considérable, étant

donné la sévérité des conditions où les observations ont été faites; elle est d'autant plus significative qu'aucun cas de tuberculose chez les vaccinés ne s'est produit après l'âge d'un an. Nous pouvons, je crois, considérer comme démonstrative à cet égard l'expérience faite en Roumanie.

11° En général, malgré les réinfections fréquentes auxquelles sont soumis les enfants vaccinés vivant en milieu bacillifère, leur état général se maintient bon et la courbe de croissance évolue normalement. Il est cependant intéressant de rappeler quelques cas, cités dans notre travail, et qui montrent que certains enfants vaccinés, vivant au contact de leurs parents tuberculeux et restés chétifs, ont rapidement récupéré un excellent état, ainsi qu'un poids normal, sitôt après l'éloignement du parent bacillifère (mort ou entrée au sanatorium). Cette constatation si nette démontre à la fois l'action immunisante du vaccin (puisque celui-ci a permis à l'enfant de se maintenir en vie malgré la fréquence des réinfections subintrantes), et l'intérêt qu'il y aurait (toutes les fois qu'on le peut) à éloigner pendant quelque temps l'enfant vacciné du contact infectant.

12° La création d'un état d'allergie, à la suite de l'inoculation du B. C. G., constante chez le cobaye, l'est beaucoup moins chez l'homme. Bon nombre d'enfants vaccinés n'acquièrent à aucun moment de sensibilité à la cutiréaction par la tuberculine. Il est vrai que, chez le cobaye lui-même, les réactions allergiques se manifestent avec moins d'intensité lorsque l'introduction du vaccin se fait par voie buccale. Il n'en reste pas moins évident que le cobaye qui a de la sorte acquis l'état allergique ne s'immunise que faiblement, ou guère, contre l'infection tuberculeuse expérimentale, tandis que l'enfant imprégné par le B. C. G. et en dehors de tout état d'allergie acquiert un solide état de prémunition contre l'infection tuberculeuse. Les considérations qui précèdent suffisent à démontrer que la présence ou l'absence de l'état allergique n'implique en rien l'existence ou la non-existence de l'état d'immunité.

13° L'un des résultats les plus évidents de la vaccination par le B. C. G. est l'influence qu'exerce cette dernière sur la diminution de la mortalité générale chez les enfants vaccinés. Là-dessus également, tous les médecins roumains sont unanimes. La mortalité infantile moyenne (calculée sur cinq ans) est en Roumanie, chez les enfants jusqu'à un an, de 26,99 %. Elle est en moyenne de 9,94 % chez les enfants qui ont été vaccinés par le B. C. G.; cette mortalité est, par conséquent, de 17,05 % plus élevée chez les

enfants non vaccinés. Ceci est une moyenne. Dans certains centres (voir les détails de notre travail), la différence est plus prononcée encore et l'on constate parfois chez les vaccinés une diminution de la mortalité générale des trois quarts ou même des trois cinquièmes.

Il n'est guère de démonstration plus indiscutable de l'innocuité de la vaccination. Les catégories de maladies qui bénéficient ainsi de la vaccination sont surtout celles qui sont étiquetées sous le terme un peu vague d'athrepsie ou de débilité congénitale, ainsi que les affections pulmonaires non tuberculeuses (broncho-pneumonies et pneumonies à pneumocoques).

Le fait est indéniable et absolument général; son interprétation est encore très obscure. Il y a là un problème de pathologie générale qui devra être minutieusement étudié.

14° La vaccination par le B. C. G. est inoffensive et singulièrement efficace; nous considérons que la démonstration en est dès maintenant faite. L'étude du sort des petits vaccinés vivant en milieu tuberculeux ne laisse à cet égard aucun doute. Admettre, comme on le fait dans certains pays ou dans certains milieux médicaux, qu'il faut attendre encore avant de se décider à appliquer cette méthode, est un point de vue que l'étude objective des faits épidémiologiques, cliniques et expérimentaux ne justifie plus guère aujourd'hui.

On peut dès maintenant, et avec la plus grande chance de succès, mettre le nouveau-né à l'abri des infections tuberculeuses de la première enfance. C'est déjà là un résultat immédiat considérable. Quant aux résultats lointains, il est évidemment trop tôt encore pour pouvoir se prononcer. La logique expérimentale nous impose cependant de les envisager, dès maintenant, avec la plus grande confiance.

15° Nous considérons comme une très grande erreur de limiter, sous prétexte de prudence, les vaccinations aux enfants nés en milieu tuberculeux. Cette prudence n'a plus de raison d'être aujourd'hui, l'innocuité de la vaccination étant surabondamment démontrée. L'on écarterait par là du bénéfice incontestable de la vaccination préventive un grand nombre d'enfants qui, quoique n'étant pas nés en milieu bacillifère, risquent quand même à tout moment de se contaminer en dehors du milieu familial, immédiatement après la naissance ou même beaucoup plus tard. N'oublions pas l'intéressante communication faite à l'Académie de médecine de Paris, en 1928, par M. Jules Renault (1), qui montre

(1) J. Renault : « Quels sont les nouveau-nés justiciables de la vaccination antituberculeuse ? » (*Bull. Ac. méd.*, nov. 1928, p. 1109).

que de 50 nourrissons observés à l'annexe Grancher de l'hôpital Saint-Louis et morts d'affections tuberculeuses, 22 seulement appartenaient à un milieu familial où l'on a pu déceler l'origine de l'infection tuberculeuse chez les enfants; quant aux 28 autres, l'origine de leur infection n'a pas pu être retrouvée dans leurs familles.

Il faut vacciner tous les enfants : l'humanité comme l'intérêt social le demandent.

16° L'on oppose parfois, comme méthode préventive, à la vaccination des enfants nés en milieu bacillifère, leur isolement aussitôt après la naissance. L'un cependant n'exclut pas l'autre. Nous avons montré plus haut tout l'intérêt qu'il y a à pratiquer cet isolement quand on le peut. Mais, d'autre part, il n'en reste pas moins vrai que l'enfant isolé dès sa naissance de son milieu bacillifère sans être vacciné restera plus tard exposé à toutes les chances de contamination par le bacille de Koch, qu'il ne peut manquer de rencontrer au cours de sa vie; il y sera même d'autant plus exposé qu'il va se trouver, à ce point de vue, dans les mêmes conditions que les races humaines neuves, qui n'étant jamais venues au contact de foyers tuberculeux, présentent vis-à-vis de l'infection tuberculeuse la sensibilité spéciale tant de fois décrite.

Il faut vacciner tous les enfants nouveau-nés, qu'ils appartiennent ou non à un milieu bacillifère; les isoler — s'il y a lieu et quand on le peut — du contact de leurs parents tuberculeux ; mais ne pas oublier que la vaccination préventive, à elle seule, constitue le moyen de prémunition le plus sûr contre la tuberculose : l'expérience faite en Roumanie le démontre clairement.

LEGENDES DES FIGURES

PLANCHE I

Fig. 1. — Poumon de lapin dix jours après aspiration du B. C. G. Limite entre la zone d'hépatisation et le tissu pulmonaire normal.

Fig. 2. — Comme la précédente, montrant l'aspect du poumon en plein tissu de condensation.

PLANCHE II

Fig. 1. — Poumon d'un lapin ayant reçu 1/1000e cmc. de milligramme de bacilles virulents (bovine de Vallée) dans la veine, mort après six mois.

Fig. 2. — Poumon d'un lapin ayant reçu la même dose de bacilles virulents (bovine Vallée) un mois après avoir été vacciné au B. C. G. par aspiration et sacrifié après six mois.

Fig. 3. — Poumon d'un lapin ayant reçu 1 milligramme de bacilles d'origine humaine dans la veine, après blocage du système réticulo-endothélial, et mort après un mois.

Fig. 4. — Poumons d'un lapin ayant reçu la même dose de bacilles d'origine humaine, sans blocage du système réticulo-endothélial, sacrifié après un mois.

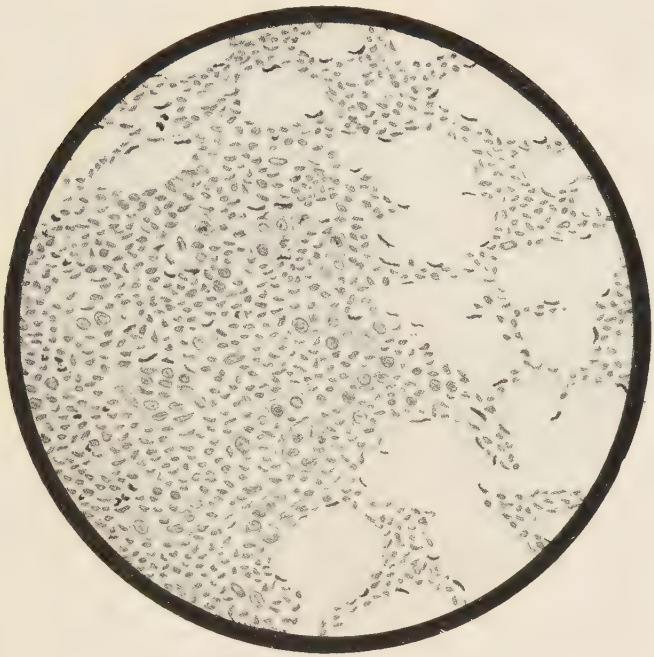


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 1.

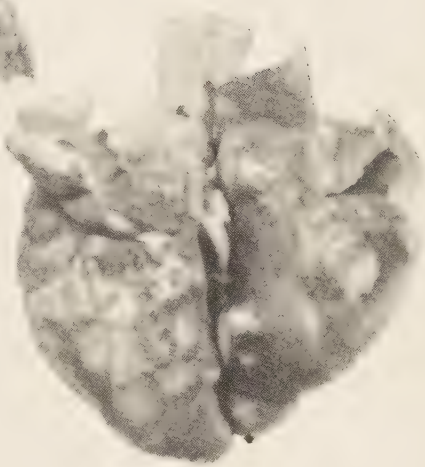


Fig. 2.

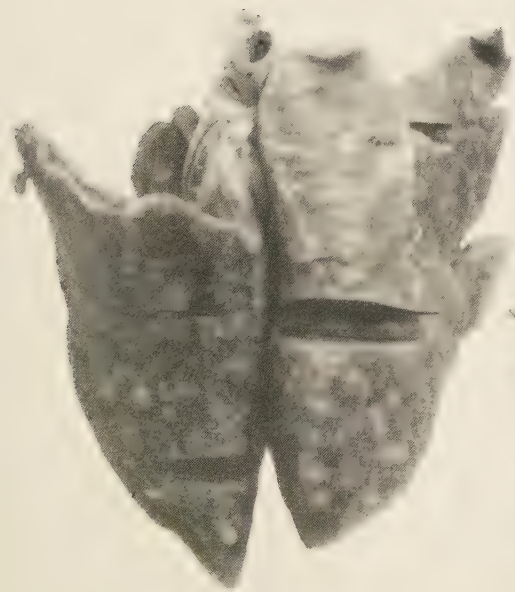


Fig. 3.

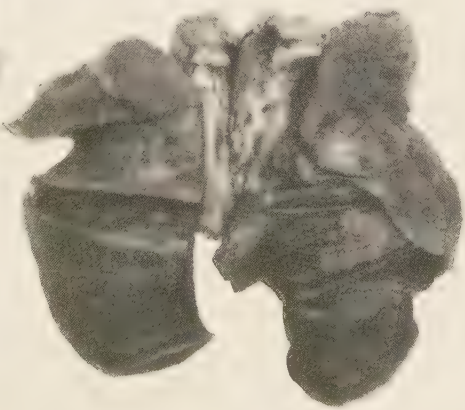


Fig. 4.

ÉTUDES SUR LA POLIOMYÉLITE EN ROUMANIE

(Premier Mémoire :
Epidémiologie. Etude du virus. Maladie expérimentale.)

par

C. IONESCO-MIHAIESTI, A. TUPA, B. WISNER
et I. MESROBEANU

(Travail du Laboratoire de médecine expérimentale
et de l'Institut de Sérologie de Bucarest.)

I. — *INTRODUCTION*

A l'occasion de l'épidémie de poliomyélite ayant sévi en Roumanie pendant les années 1927 et 1928, nous avons entrepris une série de recherches épidémiologiques et expérimentales que nous voulons exposer dans ce mémoire. Certaines observations relatives à l'épidémiologie de la poliomyélite dans ce pays, de même que quelques particularités caractérisant le virus, ont déjà fait l'objet de plusieurs communications à la Société de Biologie, ainsi que d'un rapport sommaire présenté par l'un de nous à l'Office international d'Hygiène publique dans la session de novembre 1927 (publié dans le Bulletin mensuel de cet Office en janvier 1928). Depuis lors, nous avons continué nos observations sur cette maladie, en essayant en même temps de préciser nos connaissances sur les altérations histopathologiques dans l'infection expérimentale.

Nous commencerons cet exposé par quelques considérations sur la marche de l'épidémie roumaine en 1927-1928 et les quelques mois de l'année en cours, suivies des conclusions qui s'en dégagent relativement à la contagiosité dans cette maladie. Nous exposerons ensuite nos observations sur l'infection expérimentale et les caractères de ce virus; les études que nous avons faites sur l'anatomie pathologique de cette affection feront l'objet d'un deuxième mémoire.

Arch. roum. de pathol. expér., t. II, nos 2-3, septembre 1929.

*
**

La poliomyélite aiguë qui, en 1927, a pris — pour la première fois, à notre connaissance — en Roumanie, le caractère d'une épidémie assez impressionnante, existait dans ce pays sous la forme de cas sporadiques depuis un certain nombre d'années.

On l'avait signalée plusieurs fois dans le pays, à Craiova par exemple, mais on n'avait encore jamais mentionné l'apparition de cette maladie sous la forme épidémique. D'autre part, comme la déclaration de ces cas sporadiques n'était pas obligatoire, nous ne possédons pas de données statistiques utilisables sur le nombre de ces cas et sur leur provenance (1).

Il faut supposer que les mêmes causes générales, indéterminées, qui ont favorisé l'éclosion d'épidémies de poliomyélite assez importantes pendant l'année 1927 en Allemagne ou en Hongrie (252 cas dans ce dernier pays, avec une léthalité de 4,3 %, conformément au rapport de Bokay et de Vas) ont dû agir également en ce qui concerne l'épidémie roumaine. Dans tous les cas, un fait est bien établi : la paralysie infantile existait même avant cette épidémie sous la forme de cas rares et isolés dans ce pays.

M. Manicatide (2), de Bucarest, a communiqué le nombre des cas de poliomyélite relevés dans les registres des entrants dans son service et observés par lui depuis 1922 à 1926. Voici, par année, le nombre et l'indication de leur provenance : en 1922, trois malades venant respectivement des départements Constantza, Ilfov et Dambovitza; en 1923, deux malades (un de Bucarest, l'autre de la campagne, département Ilfov); en 1924, six malades : trois de Constantza, deux de Ilfov et un de Bucarest; en 1925, sept malades dont cinq de Bucarest, un du département Ilfov et un de Constantza. L'année suivante, 1926, quatre malades: deux de Constantza, un d'Arges et un du département d'Ilfov. Tous ces

(1) Le médecin principal Gorescu, directeur du Service des épidémies à l'armée, a bien voulu nous communiquer les tableaux statistiques contenant les observations des médecins recruteurs pendant les opérations de recrutement effectuées cette année dans le pays. Il ressort de ces tableaux que, parmi les jeunes gens trouvés inaptes pour le service militaire, 720 présentaient des atrophies musculaires plus ou moins étendues. Chez 49 individus, de l'aveu même de leurs parents, il s'agissait de paralysie infantile contractée pendant l'enfance. Chez 259 individus, le diagnostic rétrospectif probable de poliomyélite fut consigné par les médecins examinateurs. Chez les 417 restant, on n'a pas été en état d'établir un diagnostic, même probable.

(2) *Annales Inst. Pasteur*, 1929, XLIII, 223.

enfants sont entrés dans sa clinique de Bucarest entre le mois de juillet et le mois d'octobre.

Longhin et Aurian (1), d'autre part, pendant l'enquête effectuée dans le département de Dambovitza à l'occasion de l'épidémie de 1927, ont recueilli également un nombre de cas de poliomyélite sporadique (cinq en tout) signalés dans ce département au cours des dix années précédentes.

L'épidémie de 1927 a atteint son maximum à Bucarest dans le courant du mois d'août. C'est à cette époque qu'elle attira pour la première fois l'attention du ministère de la Santé, à la suite de la présence inaccoutumée d'un nombre considérable d'enfants atteints de poliomyélite dans les services hospitaliers de Bucarest. Une commission spéciale, convoquée à cette occasion, fut chargée d'aviser sur les mesures prophylactiques les plus urgentes pour limiter l'extension de l'épidémie, et d'étudier son origine, de même que les conditions qui ont entouré son éclosion.

Le premier résultat de la réunion de cette commission fut la décision unanime de rendre immédiatement obligatoire la déclaration de chaque cas de poliomyélite. Plusieurs services hospitaliers de Bucarest et de province furent affectés exclusivement à l'isolement et au traitement des malades de poliomyélite. L'isolement *à domicile*, quoique plus illusoire, fut pourtant admis aussi.

A la suite de ces premières mesures, on put se rendre compte jusqu'à un certain point de l'extension réelle de l'épidémie, tant au point de vue du nombre des cas qu'à celui de leur répartition régionale. A ce moment, le foyer épidémique le plus important semblait être à Bucarest même. Sur un total de *232* cas de poliomyélite déclarés jusqu'à la date du 31 août à Bucarest, *156* provenaient des différents quartiers de cette ville, les *76* restant étaient venus de province, surtout du département Ilfov, — régions voisines de la capitale, — pour se faire soigner à Bucarest.

La commission convoquée par le ministère de la Santé entreprit à cette époque des enquêtes dans les quartiers de la ville où l'on avait signalé les premiers cas de poliomyélite. Les données obtenues furent assez vagues. Il semble pourtant que ce sont surtout les faubourgs les plus en contact avec la population flottante, et situés aux environs des principales voies d'accès à la capitale, qui aient fourni la plus grande partie des cas signalés au commencement de l'épidémie de Bucarest.

(1) « Enquête épidémiologique sur la poliomyélite dans un département contaminé en Roumanie » (*Arch. roum. Path. exp. et Microb.*, 1928, I, 309).

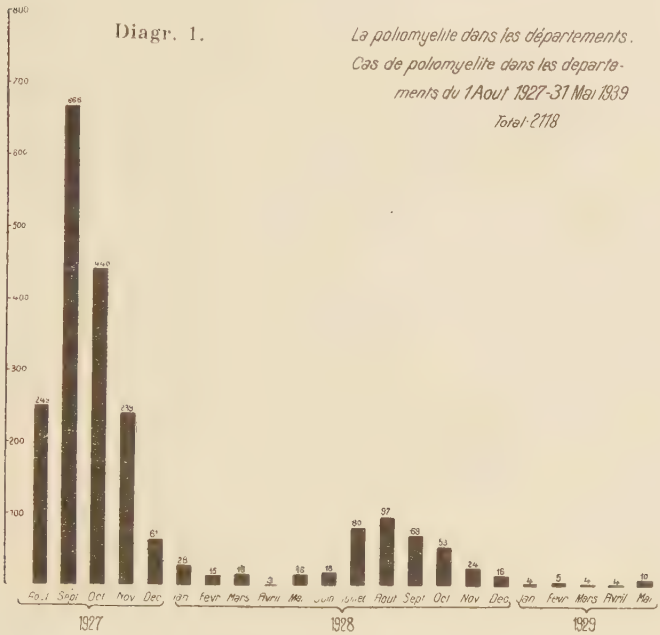
Le premier cas fut diagnostiqué dans cette ville le *20 mars de l'année 1927* (dans le service du professeur Manicatide, à l'hôpital des Enfants-Malades). C'était le fils, âgé de sept ans, du gardien de nuit de l'hôpital ; ce fut une forme relativement légère qui guérit sans séquelles. Ce n'est que le *13 mai* qu'on amena à Bucarest le premier cas de poliomyélite apparu en dehors de la ville. Au mois de juin, on signale à Bucarest *3* autres nouveaux cas ; 2 provenaient de Bucarest même, de deux quartiers différents, le troisième est venu de Ghergani, localité située à une trentaine de kilomètres de Bucarest. Au cours du mois de juillet, *47 nouveaux cas* sont signalés à Bucarest, dont 5 seulement provenant des villages limitrophes, les 42 autres de différents faubourgs de la ville. Il découle de ces constatations *qu'en toute probabilité l'épidémie de 1927 a dû commencer à Bucarest*. Elle a eu pour origine les cas sporadiques, rares, signalés de tout temps dans cette ville, qui, pour des raisons inconnues ont déterminé cette année une épidémie à extension inhabituelle. De Bucarest, elle s'est communiquée assez vite, par l'intermédiaire de la population flottante (petits marchands fournisseurs de denrées alimentaires habitant la capitale), aux régions avoisinantes. Le rôle des employés des chemins de fer dans l'extension de cette épidémie a été également souligné par MM. Longhin et Aurian. Certains de ces individus viennent chaque jour à Bucarest, où ils sont appelés par leurs fonctions et le soir ils rentrent dans leurs villages, véhiculant, comme *porteurs sains de germes* pour la plupart, cette maladie. Les exemples analysés par ces auteurs dans le travail cité ne laissant plus de doute sur le rôle considérable des porteurs sains de germes dans les épidémies de poliomyélite.

Pendant le mois d'août, quand l'épidémie a atteint son maximum dans le département d'Ilfov, nous avons à Bucarest *190 cas nouveaux,* dont 121 de la ville même, les 69 restant venus du département. A la même époque, on signalait dans le reste du pays *249 cas* de poliomyélite, dont la plupart dans les six départements suivants : Ilfov, Vlasca, Prahova, Dambovitza, Ialomitza et Teleorman.

Si l'on étudie comparativement (voir diagr. 1 et 2) la marche de l'épidémie à Bucarest et dans le reste du pays, on constate que le maximum, à Bucarest, a été atteint dans le courant du mois d'août 1927 avec 190 malades nouveaux, tandis que dans le reste du pays le plus grand nombre de cas fut signalé la même année, au cours du mois de septembre : 666. Depuis ce moment, l'épidémie décroît progressivement à Bucarest. On note encore en

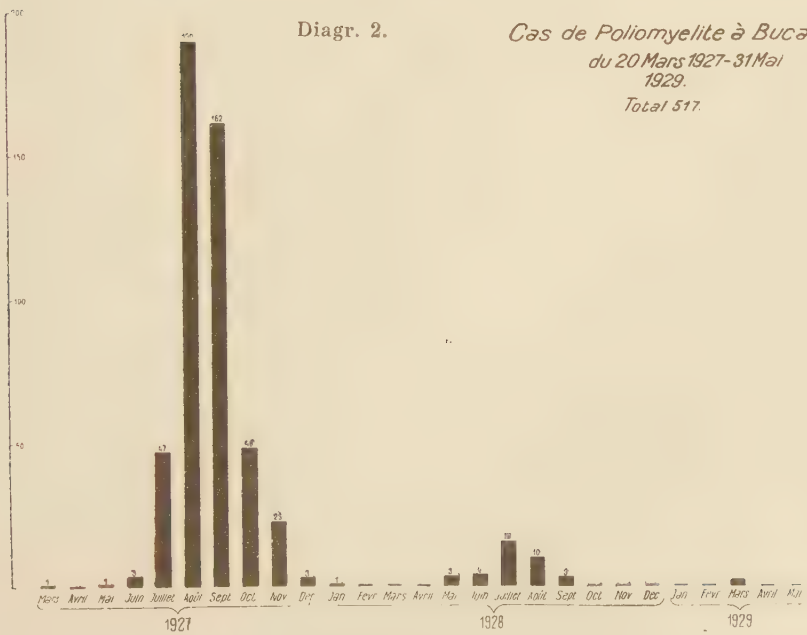
Diagr. 1.

La poliomyelite dans les départements.
Cas de poliomyelite dans les departements du 1 Aout 1927-31 Mai 1939
Total 2118



Diagr. 2.

Cas de Poliomyelite à Bucarest du 20 Mars 1927-31 Mai 1929.
Total 517.

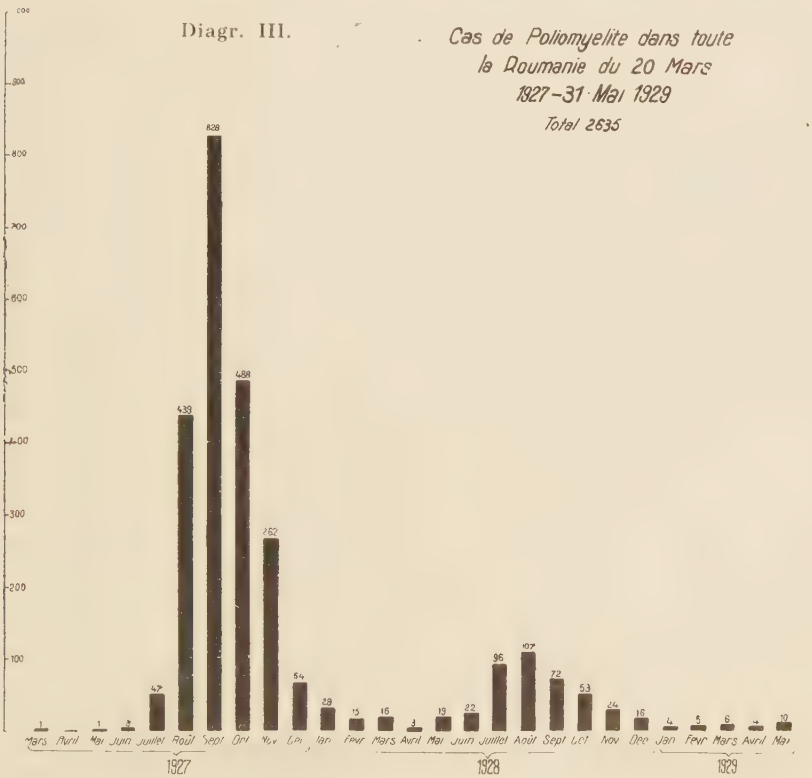


octobre 48 cas nouveaux dans cette localité. Les mois suivants, la décroissance de l'épidémie va en s'accentuant (23 cas nouveaux signalés en novembre et seulement 3 en décembre). A ce moment, l'épidémie à Bucarest semble virtuellement éteinte. La vague épidémique de 1927 atteint son maximum dans le reste du pays en septembre (666 cas nouveaux), — un mois de retard sur celle de Bucarest ; depuis ce moment, elle baisse progressivement pour descendre au cours du printemps 1928 (en avril, trois nouveaux cas) près de zéro. A cette époque, l'épidémie de poliomyélite de 1927 peut être considérée comme terminée. On a signalé en tout des foyers de poliomyélite dans 67 départements sur un nombre total de 76; 40 chefs-lieux de département et 781 communes rurales ont été déclarés infectés.

En mai 1928, on signale l'apparition de nouveaux cas de poliomyélite (3 à Bucarest et 16 dans le reste du pays). Une nouvelle vague épidémique commence, de beaucoup moins importante que celle de 1927. On note une légère réactivation du foyer bucarestois (36 cas en tout, répartis sur les mois de mai, juin, juillet, août et septembre), avec une activité maxima pendant le mois de juillet ; dans le reste du pays, la même vague atteint son acmé en août, avec un nombre total de 97 cas nouveaux, et on peut la considérer presque éteinte en janvier 1929 (4 nouveaux cas). La vague épidémique de 1928 produit dans le pays 373 cas dans les départements et 36 en tout à Bucarest. On constate 2 nouveaux départements contaminés ; dans 10 autres, la maladie a complètement disparu. 681 communes rurales où avait sévi l'épidémie en 1927 sont déclarées indemnes (1928), tandis que la poliomyélite fait son apparition dans 222 autres, épargnées jusqu'à ce jour. Les diagrammes n^{os} I et II montrent très nettement l'évolution que nous avons sommairement exposée. Il semblerait que le mois de mai 1929 indique les débuts d'une troisième vague épidémique qui, vu le nombre relativement réduit de cas nouveaux par rapport à la période correspondante de 1928, s'annonce sensiblement encore plus atténuée que pendant l'année précédente.

En résumé, le nombre total des malades de poliomyélite enregistrés dans le pays depuis le commencement de l'épidémie jusqu'au 31 mai 1929 s'est élevé à *2635* cas (517 ont été signalés à Bucarest: 295 autochtones et 222 venus des régions voisines ; les 2118 restant, en province). Sont déclarés infectés 69 départements sur un total de 76, 47 chefs-lieux de département et 1003 communes rurales. Les départements les plus contaminés sont les suivants : Ilfov avec 639 cas, Buzau avec 170 cas, Prahova

avec 136 cas, Vlasca 149 cas, Rîmnic 95 cas, Dambovitza 81, Constantza 76, Putna 69. Ces 8 départements, à eux seuls, ont fourni 53,70 % du nombre total des cas signalés dans tout le pays (1415 sur un total de 2635). Les villes les plus contaminées, en mettant de côté Bucarest avec ses 295 cas autochtones et 222 venus du département, sont Ploesti (Prahova 38 cas), Buzau (Buzau 21 cas), et Constantza (Constantza 15 cas). Viennent



ensuite Brasov 14 cas, Tecuci 14 cas, Arges 13 cas, Focsani 11 cas.

Il faut noter que, dans ces données statistiques, on n'a pas tenu compte que des formes cliniques de poliomyélite accompagnées de paralysie; les cas abortifs, mentionnés toujours par les auteurs en temps d'épidémie, et si nombreux d'ailleurs, n'ont pas été incorporés dans nos statistiques officielles.

Longhin et Aurian ont insisté aussi dans leur travail sur l'existence indiscutable de nombreux cas frustes de poliomyélite

en temps d'épidémie, caractérisés au point de vue clinique par des troubles fugaces de la part de l'appareil gastro-intestinal surtout. Dès le début de leur enquête, ces auteurs ont pu établir l'existence d'épidémies familiales, dont la plupart sont apparues pendant le mois d'août. Parmi ces épidémies de maison, dans une même famille, ils en signalent 17 dans lesquelles, à côté d'enfants atteints d'une poliomyélite à forme classique (24 malades), ils ont pu relever l'existence de 20 cas de poliomyélite abortive, une proportion, par conséquent, de 83 % de formes abortives dans un foyer limité. Il faudrait donc admettre que l'épidémie roumaine

a eu, en réalité, une extension beaucoup plus grande et que, par conséquent, la somme totale des cas de poliomyélite a dû s'élever à un chiffre plus important que celui relevé dans les statistiques officielles.

MORBIDITÉ PAR RAPPORT A L'AGE ET AU SEXE

La morbidité la plus forte pendant l'épidémie roumaine a été constatée chez les enfants jusqu'à l'âge de cinq ans.

Voici un tableau de 2605 malades de poliomyélite, contenant le classement suivant l'âge des sujets :

Age des malades	Nombre des cas de poliomyélite	pour 100
0- 1 an	442	17.00 %
1- 2 ans	945	36.10 »
2- 5 ans	1015	39.15 »
5-10 ans	126	4.83 »
10-15 ans	39	1.49 »
15-20 ans	16	0.61 »
20-30 ans	10	0.38 »
30-40 ans	9	0.34 »
40-50 ans	2	0.07 »
Au-dessus de 50 ans.	1	0.03 »
	2605	100.00 »

On remarquera dans ce tableau que, comme d'habitude, la poliomyélite aiguë, quoique frappant surtout les enfants en bas âge, atteint pourtant occasionnellement les adultes, en plus faibles proportions, bien entendu. Il ne s'agit dans les cas, relevés par nous, que de formes caractérisées de poliomyélite, accompagnées de paralysies pour la plupart très accentuées. En toute probabilité, la morbidité a dû être bien plus importante, même chez les adultes, si on tient compte des cas abortifs ou extrêmement légers, caractérisés par des troubles gastro-intestinaux surtout, comme nous avons eu l'occasion d'observer en temps d'épidémie. L'impossibilité pratique dans ces cas d'assurer un diagnostic indiscutable par des moyens de laboratoire nous empêche d'avoir sur cette question des chiffres exacts.

En ce qui concerne le sexe des malades, nous trouvons, sur un total de 2605, les chiffres suivants :

1394 appartenant au sexe masculin, soit 53.51 %
1211 — — féminin, soit 46.49 %

Parmi les 394 internés dans les hôpitaux de Bucarest en 1927:

211 du sexe masculin, soit 58.8 %
183 — féminin, soit 41.2 %

Il n'y a, par conséquent, pas de différences appréciables entre les sexes quant à la réceptivité à l'infection.

CONTAGIOSITÉ

L'étude de la transmissibilité de la maladie, pendant l'épidémie roumaine, indique de toute évidence que la poliomyélite est une maladie contagieuse transmissible très probablement d'homme à homme, et dans la grande majorité des cas par l'intermédiaire de

cas légers, abortifs ou non reconnus. Nous avons déjà attiré l'attention au cours de ce mémoire sur le rôle important que les porteurs sains de germes ont dû jouer pendant cette épidémie (voir en particulier l'enquête de Dambovitza, Longhin et Aurian, *loc. cit.*), de même que sur l'importance du chiffre des formes abortives par rapport à celui des formes paralytiques dans les épidémies familiales.

Nous nous permettons de mentionner en plus, à cette occasion, l'histoire clinique de deux malades observés par nous à Bucarest.

Le premier malade est un enfant du sexe masculin, âgé de quatre ans, fils de l'infirmière du service des poliomyélitiques à l'hôpital des Enfants. Dès le commencement de l'épidémie, cet enfant avait été en contact intime et permanent avec un nombre considérable de malades atteints de poliomyélite. Il jouait pendant le jour dans la salle des malades et dormait avec sa mère dans cette même salle. Pourtant, pendant six mois de cohabitation avec des dizaines de ces malades, il n'a montré aucun signe clinique de contamination par cette maladie. Le 16 septembre, il commence une série de séances de rayons ultra-violets, comme tous les ans à la même époque, pour un léger rachitisme. Le lendemain de cette première séance d'irradiation, il fait la fièvre : 39°5-40° et, dans la nuit du 17 au 18 septembre, il succombe à la suite d'une forme foudroyante de poliomyélite, avec phénomènes de paralysie bulbaire d'emblée, sans aucune autre manifestation clinique (parésie des membres ou abolition des réflexes, etc.). Le diagnostic est confirmé à l'autopsie. L'inoculation aux singes (Mac. rhésus) transmet la maladie en série.

Le second cas concerne une adulte. La femme L. St-P..., âgée de trente-huit ans, mère de huit enfants, entre à l'hôpital Colentina le 1er septembre, accompagnant son dernier enfant, âgé d'un an, paralysé depuis cinq à six jours. La maladie de l'enfant avait débuté le 20 août. Deux ou trois jours après, il avait une monoplégie. Les autres enfants sont bien portants; ils n'ont présenté aucun symptôme faisant supposer la poliomyélite.

Six jours après son entrée à l'hôpital Colentina avec son enfant paralysé (donc le 6 septembre), cette femme est prise subitement de maux de tête très violents, acompagnés de vomissements, étourdissements répétés et troubles intestinaux (diarrhée suivie de constipation). Sa température oscille entre 39° et 39°5. Le 8 septembre, les symptômes méningés s'accentuent considérablement. Une ponction lombaire, faite à ce moment, montre entre 700 et 800 éléments cellulaires par millimètre cube — des polynucléaires neutrophiles formant la grande majorité. On fait des ensemencements en vue de rechercher le méningocoque. Résultats négatifs. Le lendemain (le 9 septembre), paralysie faciale droite intense. Le soir, la malade succombe à la suite de paralysie bulbaire aiguë. Le diagnostic de poliomyélite aiguë est confirmé par la nécropsie et l'examen microscopique des lésions bulbaires. L'inoculation chez le singe est positive. On transmet la maladie expérimentale en série.

Ces deux observations montrent d'une manière évidente la transmissibilité de la maladie à la suite du contact direct avec les individus malades. Elles montrent, en plus, que le seul contact avec les personnes malades n'est pas toujours suffisant pour déterminer l'apparition de la maladie. Il faut supposer que certains facteurs accessoires, comme par exemple l'irradiation par les rayons ultra-violets dans notre premier cas, peuvent jouer un rôle considérable dans l'éclosion des phénomènes morbides. L'enfant était, en toute probabilité, devenu porteur de germes depuis l'apparition des premiers cas de poliomyélite dans l'hôpital des Enfants, vu les conditions spéciales dans lesquelles il vivait. Pendant près de six mois, il n'a manifesté aucun symptôme de poliomyélite. Une simple séance d'irradiation, un peu prolongée, semble-t-il, a été suffisante pour déterminer l'apparition d'une infection foudroyante.

Nous citons, pour terminer, les observations très intéressantes (1) relatives à la contagiosité de cette maladie, qui ont été publiées dans la revue *Clujul Médical*, à l'occasion de l'épidémie de 1927. Il s'agit d'une petite épidémie ayant fait son apparition au cours du mois de septembre 1927 à Cluj, dans un petit centre d'hospitalisation de nourrissons. Le point de départ fut une fillette de dix-huit mois provenant d'une région contaminée. Les contaminations successives semblent s'être produites entre lits voisins. Sur un total de 32 nourrissons, il y a eu 8 cas (4 classiques à formes paralytiques, dont 1 de type Landry, et 4 abortifs).

FORMES CLINIQUES. — LÉTHALITÉ

Nous ne possédons que des renseignements partiels relatifs aux formes cliniques des cas de poliomyélite observés au cours de cette épidémie. MM. Marinesco, Manicatide, Draganesco et Rosiano ont publié des observations concernant les malades internés à Bucarest dans leurs services hospitaliers. C'est dans les publications de ces auteurs que nous puisons les quelques données qui suivent. Parmi les malades étudiés par ces auteurs, les formes cliniques spinales ont de beaucoup dominé les autres formes de poliomyélite.

Voici une statistique publiée par MM. Marinesco et Draganesco

(1) A. Iancu et L. Dariu : « Maladia lui Heine-Medin într'o aglomerațiune infantilă » (*Clujul Medical*, 1928, IX, 77).

sur 130 cas de poliomyélite internés dans le service de Neurologie à l'hôpital Colentina pendant l'épidémie de 1927 :

Paralysies des extrémités	115	(88.4 %)
— bulbaires aiguës	1	
— faciales	10	
Formes méningées (sans paralysie)	3	
Formes mésocéphaliques	1	

Voici maintenant la répartition des paralysies dans 115 cas de formes spinales :

Monoplégie ou monoparèse brachiale	7
— — — crurale	24
Paraplégie ou paraparésie	51
Hémiplégie ou hémiparésie	8
Paraplégie associée avec monoplégie brachiale.	14
Monoplégie brachiale et crurale croisées	5
Tétraplégie (ou parésie)	6

Ces auteurs, dans le travail cité, de même que, en collaboration avec M. Manicatide, dans un mémoire paru plus tard dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (1929, XLIII, p. 223), insistent sur le pourcentage élevé des formes spinales pendant cette épidémie en comparaison avec les chiffres donnés par les divers auteurs (65 %). Sur un total de 280, ils n'ont observé que 25 cas qui ont évolué vers le syndrome de Landry (17 parmi ces malades ont succombé).

Dans le même mémoire, MM. Marinesco, Manicatide et Draganesco décrivent une *forme mésocéphalique,* caractérisée par l'apparition d'un syndrome parkinsonien transitoire. Ces auteurs attirent spécialement l'attention sur la rareté de pareils syndromes au cours de la maladie de Heine-Medin, signalés pour la première fois par eux. Dans la deuxième partie de cet exposé (Maladie expérimentale du singe), nous signalerons également des formes cliniques semblables rencontrées chez nos singes inoculés avec le virus récolté pendant cette épidémie.

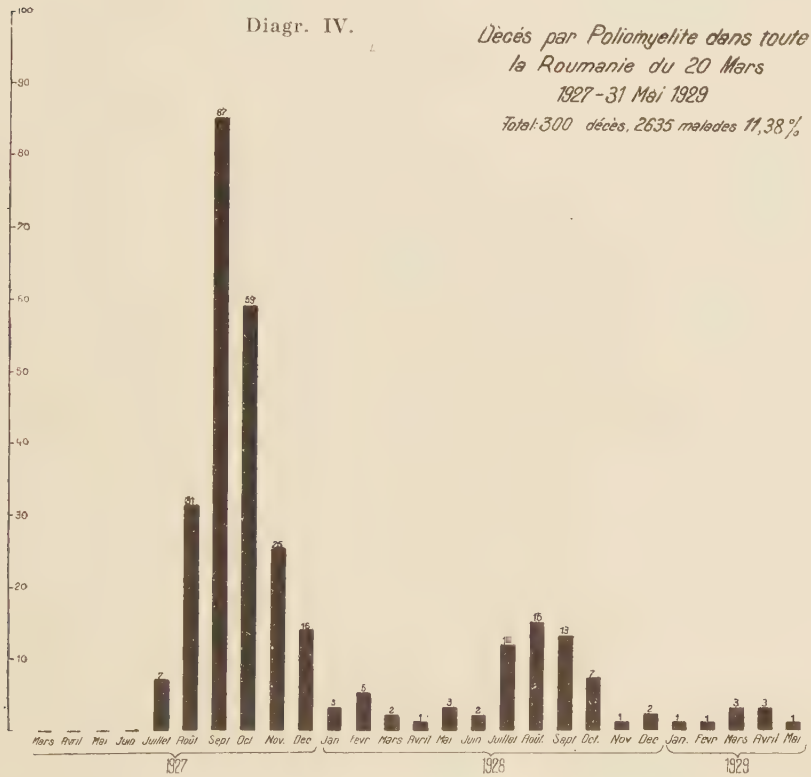
***

La léthalité, au cours de l'épidémie roumaine, n'a pas été spécialement élevée. La léthalité globale calculée sur l'ensemble des 2635 malades signalés depuis le commencement de l'épidémie jusqu'au 31 mai 1929 a été de 11.38 % (300 décès). La léthalité la plus faible a été, en milieu rural, urbain et suburbain (11.66 %). A Bucarest, elle a atteint un pourcentage un peu plus élevé, 12.51 % (517 malades avec 53 décès). Le nombre le plus élevé des

décès par poliomyélite dans tout le pays a été atteint en 1927, au cours du mois de septembre (87 décès), tandis qu'en 1928, pendant le mois d'août, il n'y a eu que 15 décès en tout.

Si on compare la léthalité par poliomyélite en 1927, 1928 et les cinq mois de 1929 (janvier-31 mai), on constate un fait qui mérite d'arrêter notre attention : au fur et à mesure que l'épi-

Diagr. IV.



démie paraît entrer dans sa période d'accalmie, la léthalité augmente :

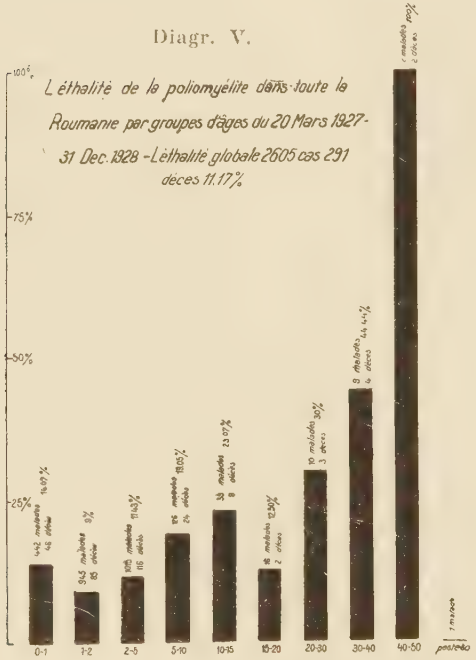
1927.....	225	décès,	10.55	pour 100	malades.
1928.....	66	—	12.14	—	
1929 (5 mois)....	9	—	17.3	—	

Il apparaît qu'à l'heure actuelle, quand on doit supposer que l'épidémie touche à sa fin, les formes cliniques sont beaucoup plus graves, malgré l'état d'immunité plus ou moins prononcée qui doit exister chez la plus grande partie de la population.

En ce qui concerne la léthalité par rapport à l'âge des malades, voici les chiffres établis d'après les statistiques officielles depuis le commencement de l'épidémie jusqu'au 31 décembre 1928 :

Age des malades	Nombre des malades	Nombre des décès	Pour 100
0- 1 an	442	46	14.07
1- 2 ans	945	85	9.0
2- 5 ans.....	1015	116	11.43
5-10 ans	126	24	19.05
10-15 ans	39	9	23.07
15-20 ans	16	2	12.50
20-30 ans	10	3	30.00
30-40 ans	9	4	44.44
40-50 ans	2	2	100.00

Diagr. V.



***

De tout ce qui précède, il ressort qu'en toute probabilité l'épidémie roumaine a dû commencer à Bucarest, à la faveur des cas sporadiques existant de tout temps dans le pays. De Bucarest, elle s'est communiquée assez rapidement par l'intermédiaire de la population flottante, qui a dû fournir un nombre considérable de porteurs sains de germes, comme il s'ensuit des enquêtes effectuées à cet effet en plusieurs endroits. L'épidémie a atteint son maximum à Bucarest au cours du mois d'août 1927, tandis que, dans le reste du pays, on a noté le plus grand nombre de cas nouveaux pendant le mois de septembre de la même année.

L'épidémie de 1927 a fait sa réapparition sous la forme d'une nouvelle vague épidémique en 1928, avec son point culminant au cours du mois d'août. Cette seconde vague épidémique s'est montrée de proportions beaucoup moins importantes que celle de 1927. Il semble qu'à l'heure actuelle une troisième vague épidé-

mique commence, beaucoup plus atténuée en comparaison avec les deux précédentes.

Comme dans la plupart des épidémies de poliomyélite, la morbidité la plus grande a été constatée chez les enfants au-dessous de cinq ans (39.02 %). Nous n'avons pas observé des différences appréciables quant au sexe des individus atteints (♂ : 53.51 % ; ♀ : 46.49 %).

Nous croyons que la contagiosité pendant l'épidémie roumaine a dû être très importante. Les difficultés d'une appréciation exacte tiennent au fait qu'il est presque impossible, au point de vue pratique, d'assurer un diagnostic clinique certain de poliomyélite en dehors des formes avec manifestations nerveuses caractérisées. Nous avons néanmoins eu l'occasion de constater pendant l'épidémie roumaine l'apparition d'un nombre considérable de cas caractérisés par des troubles fugaces de nature gastro-intestinale, accompagnés de maux de tête et de rachialgies assez prononcées. Les recherches expérimentales de Kling, Levaditi, Landsteiner, Pettersson, etc., d'autre part, ayant démontré d'une manière indiscutable la présence (en temps d'épidémie) du virus poliomyélitique dans la cavité buccale, le nez, le pharynx, l'intestin, etc., etc., nous sommes en droit d'admettre que l'existence en temps d'épidémie de cas sans paralysies, caractérisés exclusivement par des symptômes d'infection générale à point de départ intestinal, doit être interprétée comme une preuve de la contagiosité très marquée, dans certaines conditions, de ce virus.

La léthalité globale pendant l'épidéme roumaine a été relativement réduite (11.38 %); le chiffre des décès croît proportionnellement à l'âge des individus contaminés : au-dessus de vingt ans, la mortalité des sujets malades atteint un pourcentage très élevé (58.14).

Un facteur épidémiologique important, ayant déterminé peut-être l'évolution générale de l'épidémie roumaine, consiste dans le caractère spécial du virus isolé par nous dans ce pays, qui, comme nous allons voir dans l'exposé qui suit, *s'atténue au cours des passages.*

II. — *PARTIE EXPÉRIMENTALE*

A la suite de l'initiative du ministère de la Santé, nous avons été chargés d'entreprendre des recherches expérimentales en vue de la préparation d'un sérum antipoliomyélitique, d'après la

méthode indiquée par le professeur Pettit, de l'Institut Pasteur de Paris. A cet effet, nous avons commencé nos recherches par l'étude du virus récolté au cours de cette épidémie.

Le matériel virulent utilisé provient de *dix* nécropsies exécutées au cours de l'épidémie de 1927 à Bucarest, ainsi que de trois autres cas, autopsiés en juin et juillet 1928.

Il s'agissait, dans tous ces cas, de formes graves de poliomyélite aiguë qui, tant au point de vue de leur évolution qu'à celui du tableau histopathologique, étaient des cas typiques avec tous les caractères classiques de la maladie de Heine-Medin.

Voici, les observations cliniques résumées, ainsi que la description sommaire des résultats d'autopsie dans ces 13 cas :

1. — C. I..., garçon, trois ans. Début de la maladie, le 19 août 1927, avec des troubles gastro-intestinaux; vomissements, diarrhée sanguinolente, etc. Deux jours après (21 août), paraplégie. Le lendemain, paralysie des membres supérieurs également. Entre à l'hôpital le 22; succombe le lendemain; paralysie bulbaire.

Nécropsie pratiquée douze heures après (24 août).

Amygdales hypertrophiques avec des dépôts exsudatifs. Petits abcès miliaires disséminés dans le tissu amygdalien. Hyperhémie prononcée des deux poumons alternant avec des zones emphysémateuses. Liquide clair, abondant, dans le péricarde. Dégénérescence graisseuse du foie. Reins très congestionnés, surtout au niveau des pyramides. Rate hypertrophiée; follicules considérablement tuméfiés. Tuméfaction généralisée du système ganglionnaire, mésentérique surtout, formant des chapelets tout le long de l'intestin grêle. Au niveau du cæcum et de l'appendice : hémorragiques. Le cerveau très œdématié (circonvolutions aplaties). Congestion intense, hémorragies punctiformes dans la substance grise. Extrait de la boîte cranienne, il s'aplatit, mou, diffluent presque; du liquide transude abondamment. Congestion intense de la moelle. Foyers hémorragiques visibles macroscopiquement au niveau du bulbe, de la moelle cervicale et lombaire.

2. — X. Z..., garçon, quatre ans, est apporté le matin (25 août 1927) mourant à l'hôpital. Forme bulbaire très grave. Succombe trois heures après.

Nécropsie pratiquée dans l'après-midi du même jour (deux à trois heures après la mort).

Le cerveau très dur; œdème intense. Zones hémorragiques au niveau du bulbe et de la protubérance. Moelle recouverte par les méninges très congestionnées; œdème gélatineux très accentué. Les cornes antérieures fortement congestionnées, surtout au niveau de la région cervicale, où on observe des petits foyers hémorragiques.

Poumon, cœur, rien de spécial. Rate hypertrophiée avec tuméfaction folliculaire. Hypertrophie très prononcée des ganglions mésentériques et des follicules de l'intestin grêle. Congestion intense des ganglions au niveau du côlon sygmoïdien.

3. — E. M..., fillette, trois ans, amenée à l'hôpital le 2 septembre; début de la maladie le 31 août; fièvre très élevée, agitation, convulsions, paraplégie, puis tétraplégie, difficulté dans la respiration, sueurs profuses, éruption miliaire sur le thorax et le front. Succombe le 3 septembre.

Nécropsie pratiquée le même jour.

Même tableau anatomo-pathologique que dans le cas précédent.

4. — M. V..., garçon, quatre ans, 7 septembre 1927. Paralysie du diaphragme. Tétraplégie, paralysie bulbaire.

Nécropsie. — Broncho-pneumonie du lobe inférieur gauche. Œdème. Rate hypertrophiée avec tuméfaction prononcée des follicules. Hypertrophie considérable des ganglions mésentériques. Foyers hémorragiques dans les cornes antérieures, surtout au niveau de la moelle cervicale.

5. — F. T..., fillette, un an et demi, entrée à l'hôpital le 7 septembre. La maladie a commencé quatre jours avant; depuis deux jours, début des phénomènes : paralysie, tétraplégie, troubles respiratoires, strabisme, etc. Succombe pendant la nuit du 7 au 8, dans le service.

Nécropsie (8 septembre, douze heures après la mort). Cerveau très hyperhémié, dur, œdématié. Des foyers inflammatoires étendus, dans les cornes antérieures et postérieures de la moelle, au niveau cervical, dorsal et dorso-lombaire. Grosse rate. Intumescence des follicules et prolifération du tissu lacunaire. Foie jaune avec des zones de dégénérescence parenchymateuse. Néphrite aiguë. Enorme hypertrophie des ganglions lymphatiques : cervicaux, inguinaux, trachéobronchiques et mésentériques surtout, qui forment une masse unique, énorme. Les follicules de Peyer augmentés de volume.

6. — E. St. P.., femme, trente-huit ans. Observation clinique (voir page 9) *in extenso* dans la première partie de ce travail.

Nécropsie une heure après la mort.

Méninges congestionnées, œdème du cerveau. Lésions infiltratives discrètes au niveau du bulbe. Œdème aigu du poumon. Cœur dilaté. Rate très grosse, diffluente. Tuméfaction prononcée des follicules. Stase dans la pulpe splénique. Foyers insignifiants de dégénérescence parenchymateuse du foie. Sclérose rénale.

7. — R. F..., fillette, un an et demi; entrée le 13 septembre.

Début de la maladie le 10 septembre; fièvre, agitation, sueurs profuses. Le lendemain, ces phénomènes s'atténuent; le 12, début de la paralysie. Paraplégie, paralysie faciale, paralysie du diaphragme. Succombe le même jour, à 16 heures.

Nécropsie à 19 heures (trois heures après la mort).

Congestion prononcée des méninges et du cerveau. Petits foyers hémorragiques dans les cornes antérieures de la moelle, au niveau lombaire et cervical.

Hémorragies punctiformes dans le bulbe.

Grande hypertrophie ganglionnaire; ganglions cervicaux, trachéobronchiques, etc. Rate hypertrophiée, diffluente, follicules tuméfiés. Ganglions mésentériques très hypertrophiés.

8. — I. D..., garçon, quatre ans. Observation clinique, voir p. 9 *in extenso*.

Nécropsie (six heures après le décès).

Congestion intense des méninges, hyperhémie et dilatation vasculaire énorme.

Adhérences méningées. Œdème du cerveau. Foyers multiples inflammatoires au niveau du bulbe, moelle cervicale et lombaire. Hémorragies punctiformes. Ganglions lymphatiques du mésentère énormément hypertrophiés, formant des paquets compacts d'une coloration rosée. Plaques de Peyer tuméfiées.

Grosse rate, follicules en grand nombre, hypertrophiques.

Néphrite aiguë. Dégénérescence en foyers du parenchyme hépatique.

9. — D. T..., garçon, trois ans; entré le 17 septembre 1927.

La maladie a débuté le 11 septembre : céphalalgie intense, vomissements, fièvre; le 15, paralysie du membre inférieur droit. Le 17, le bras droit est également paralysé. Le 18, somnolent, cyanotique. Le 19, parésie des muscles respiratoires. Dyspnée assez accentuée. La paralysie des membres s'accentue considérablement. Le 28 septembre, phénomènes pulmonaires; la dyspnée augmente, 56 respirations par minute.

Tous ces phénomènes s'accentuent progressivement. Le 4 octobre, cyanose; syncope cardiaque. Succombe.

Nécropsie le 5 octobre, quinze heures après la mort.

Œdème pulmonaire. Cœur flasque, musculature jaunâtre. Hypertrophie ganglionnaire généralisée. Rate infectieuse. Congestion intense des méninges. Le cerveau très œdématié. Des foyers inflammatoires dans les cornes antérieures de la moelle cervicale, dorsale et lombaire.

10. — O. D..., fillette, sept mois, entrée à l'hôpital le 1er octobre, avec une tétraplégie.

La maladie a commencé six jours avant, avec de la fièvre élevée, constipation, vomissements, sueurs profuses, etc. Le 30 septembre, début de la paralysie, qui progresse rapidement. Le 5 octobre, troubles respiratoires, dyspnée, etc. Succombe le 9.

Nécropsie seize heures après la mort.

Congestion et œdème prononcé des poumons. Foie normal. Hyperhémie rénale. Hypertrophie très accentuée des ganglions mésentériques. Congestion intense des méninges. Œdème du cerveau. Foyers rouges intenses dans les cornes antérieures de la moelle cervicale et lombaire.

11. — Le malade C. M..., âgé de quatre ans et demi, entre à l'hôpital le 12 juin 1928 pour paralysie des quatre membres, nystagmus horizontal des globes oculaires et fièvre. Malade depuis cinq jours. Début avec fièvre, inappétence, constipation. Après trois jours de maladie, parésie accentuée des membres supérieurs; le lendemain, les quatre membres sont pris.

Etat actuel. — Fièvre, 39°4. Pouls, 104. Respiration, 52. Etat général mauvais. Paralysie complète, flasque, des membres supérieurs, avec perte des réflexes tendineux et cutanés. La sensibilité conservée.

Parésie accentuée des membres inférieurs, avec diminution des réflexes tendineux.

Nystagmus horizontal des globes oculaires.

Difficulté dans la déglutition.

Pas de troubles sphinctériens.

A la ponction lombaire, liquide céphalo-rachidien clair, sans voile.

Succombe deux jours après.

Nécropsie. — Congestion pulmonaire hypostatique.

Hypertrophie du foie avec engorgement sanguin (stase). Hypertrophie de la rate avec hyperplasie des follicules de Malpighi.

Hyperhémie des reins, avec dégénérescence graisseuse de la corticale.

Hyperplasie et hypertrophie ds ganglions mésentériques. Congestion des méninges, du cerveau et de la moelle.

Nombreux foyers hémorragiques dans les renflements cervical et lombaire de la moelle, avec état œdémateux et hyperhémie de la substance grise.

12. — Le malade E. D..., âgé de trois ans, entre à l'hôpital le 12 juillet 1928, pour paralysie des quatre membres, dyspnée et fièvre.

Début il y a quatre jours, avec fièvre, vomissements et diarrhée.

Après deux jours, paralysie des membres supérieurs et plus tard des membres inférieurs.

Succombe quatre heures après son admission à l'hôpital des Enfants-Malades, avec dyspnée accentuée et asphyxie progressive.

Nécropsie. — Congestion pulmonaire double, étendue surtout dans la partie postérieure des poumons. Le péricarde avec un liquide séro-citrin. Le foie hypertrophié, congestionné. Grosse rate, avec hypertrophie des corpuscules de Malpighi. Le rein présente la pâleur de la substance corticale, avec congestion intense des pyramides.

Enorme hyperplasie et hypertrophie des ganglions mésentériques.

Le cerveau couvert par des méninges très congestionnées et œdématiées.

Congestion intense de la substance grise et blanche.

Les méninges du bulbe et de la moelle très congestionnées.

Ramollissement dans la région corticale de la moelle.

Hyperhémie intense dans la substance grise de la région dorsale.

Hyperhémie et petits foyers hémorragiques multiples dans le renflement lombaire.

13. — La malade M. Ch..., fillette, âgée de neuf mois, entre à l'hôpital le 4 septembre 1928 pour paralysie des membres inférieurs et légère parésie des bras. Vaccinée avec du B. C. G.

La maladie avait débuté le 30 août, sa maman ayant observé une certaine paresse dans les mouvements des membres inférieurs. La paralysie s'accentue et devient totale le 4 septembre. Pouls, 132; 32 respirations. Réflexes abolis, etc.

Le 7 septembre, nystagmus vertical. Succombe le 8.

Nécropsie. — Congestion pulmonaire double, hypostastique. Liquide séro-citrin dans la cavité péricardique, aspect laiteux du péricarde. Stase sanguine accentuée dans le foie, avec aspect jaune du parenchyme hépatique. Les reins avec congestion vasculaire prononcée dans les pyramides et pâleur de la substance corticale.

La rate hypertrophique, avec follicules de Malpighi bien visibles.

Hypertrophie légère des ganglions mésentériques.

Les méninges du cerveau et de la moelle congestionnées et œdématiées (aspect gélatineux).

Hyperhémie intense de la substance grise de la moelle, avec foyers hémorragiques dans les cornes antérieures de la région cervicale et lombaire.

Congestion intense du bulbe et de la protubérance, avec des petites suffusions sanguines disséminées.

L'étude expérimentale de ces treize souches de virus poliomyélitique a été faite sur des singes inférieurs. Nous avons également fait quelques essais de transmission de la poliomyélite expérimentale à des lapins et des cobayes que nous publierons ultérieurement.

Nous commencerons maintenant par exposer les résultats obtenus chez les singes. Le nombre total des singes utilisés dans ses recherches s'élève à l'heure actuelle à plus de 106, appartenant aux espèces suivantes : Mac. rhésus, Mac. sinicus, Cynocéphalus hamadryas, Cebus fuliginosus, Mac. cynomolgus, Cercocebus capucinus, Cercopithecus callitriche.

D'accord en cela avec la plupart des auteurs, nous croyons pouvoir affirmer que les Mac sinicus, les C. hamadryas, M. cynomolgus et les pavians sont, parmi les singes inférieurs, de beaucoup les espèces les plus sensibles aux inoculations de virus de poliomyélite.

Le matériel virulent utilisé pour les inoculations a été de la substance nerveuse prélevée asseptiquement le plus tôt possible après la mort de l'individu (de une à dix-huit heures) à des niveaux différents du névraxe (cerveau, bulbe et moelle), dans tous les cas. Des fragments provenant de préférence des endroits montrant des lésions visibles macroscopiquement (congestion intense et points hémorragiques) sont finement broyés dans un mortier stérile avec de l'eau physiologique, dans la proportion de 1 gramme de substance nerveuse pour 20 centimètres cubes d'eau physiologique. L'émulsion préparée de cette manière est filtrée à travers une double couche de gaze stérilisée, et inoculée le jour même du prélèvement dans le cerveau et le péritoine des simiens, à raison de 0 cmc. 5 par voie intracérébrale et de 2 à 5 centimètres cubes par voie péritonéale (exceptionnellemnt 10 centimètres cubes).

Parmi les treize souches de virus prélevé dans ces treize nécropsies, huit seulement nous ont donné des résultats positifs chez

les singes (61.5 %) Ces huit souches de virus provenaient d'individus morts dans les premiers jours de maladie, pour la plupart le deuxième ou le troisième jour :

Souche	nécropsie	2, X. Z...	décès après	2	jours de maladie.
—	—	3, E. M...	—	3	—
—	—	5, Fr. T...	—	4 ½	—
—	—	6, E.-St. P...	—	2	—
—	—	7, R. F...	—	3	—
—	—	8, I. D...	—	2	—
—	—	1, C. I...	—	4	—
—	—	12, E. D...	—	3 ½	—

En ce qui concerne la durée de la maladie dans les cinq autres cas dont les inoculations au singe sont constamment restées négatives, voici un tableau résumant ces données :

4.	— M. V...,	mort 8	jours	après le début	des phénomènes	paralytiques.
9.	— D. T...,	— 22	—	—	—	—
10.	— O. D...,	— 15	—	—	—	—
11.	— C. M...,	— 8	—	—	—	—
13.	— Ch...,	— 10	—	—	—	—

Il ressort de la comparaison de ces deux groupes de nécropsies que ce sont presque exclusivement *les cas à évolution rapide* qui nous ont donné d'emblée des résultats d'inoculation positifs. Parmi les cinq cas négatifs, on n'en trouve *que deux ayant succombé* au bout des sept premiers jours de maladie, les quatre autres sont des cas de poliomyélite à forme plus prolongée, avec terminaison fatale après la fin du deuxième ou du troisième septenaire. Du matériel, prélevé dans ces cinq cas (des endroits montrant macroscopiquement des lésions évidentes) exactement dans les mêmes conditions que dans les sept autres, fut inoculé à PLUSIEURS REPRISESS *chez le même animal ou chez des animaux neufs*; pourtant, malgré ces inoculations répétées, les résultats se sont invariablement montrés négatifs. Nous avons été amenés à rapprocher ces cas de ceux observés par Levaditi et ses collaboreteurs dans d'autres infections mortelles du système nerveux et classés sous la dénomination de *neuro-infections mortelles autostérilisables.*

Au cours de leurs recherches sur le virus herpéto-encéphalitique, ces auteurs avaient observé que certains *lapins* inoculés par voie intracérébrale avec ce virus (souche C), morts quatorze à vingt-cinq jours après avoir montré une forme de maladie plus prolongée et avec des lésions encéphalitiques aiguës, ne présen-

taient pas de virus dans leur encéphale. Ils ont également constaté des faits semblables chez des *singes* inoculés avec le même virus. En plus, des observations similaires au cours de l'*infection rabique*, cette fois, conduisent ces auteurs à admettre « qu'il est possible qu'au cours d'une infection à virus neurotrope, la mort soit survenue à un moment où les réactions inflammatoires de l'encéphale (réactions à caractères nettement défensifs) avaient déterminé une destruction complète du germe inoculé »... « Ces réactions de défense réussissent parfois à stériliser le névraxe tout en occasionnant, par leur localisation et leur intensité, la mort de l'animal (1). »

Nos observations démontrent l'existence de pareilles *infections mortelles autostérilisables* dans la poliomyélite, chez l'homme également. De plus, chez quelques-uns de nos singes n'ayant pas présenté le moindre symptôme de maladie après une première et même une seconde inoculation pratiquée avec de la substance nerveuse provenant d'un de ces cas négatifs, nous avons réussi la transmission de la poliomyélite expérimentale à la suite de l'inoculation d'une autre souche de virus (provenant de l'un des huit cas positifs).

Nous reproduisons, à titre d'exemple, deux observations de singes inoculés avec les virus 9 D. T. ou 4 M. V., récoltés comme nous l'avons déjà noté dans des cas de poliomyélite à évolution plus prolongée :

Mac. rhésus n° 80-A, inoculé le 13 octobre 1927, avec du broyage de substance nerveuse humaine, provenant de la nécropsie 9 D. T. (0 cmc. 5 d'une émulsion à un vingtième injectée par trépanation dans la région fronto-pariétale droite, et 10 centimètres cubes de la même émulsion dans le péritoine).

L'animal, tenu en observation pendant cinquante jours, ne montre aucun signe suspect de poliomyélite. Le 4 décembre, il reçoit 0 cmc. 5 d'une nouvelle émulsion préparée avec le même virus dans la région fronto-pariétale gauche, également sans aucun résultat jusqu'au 23 décembre, quand on lui inocule dans les mêmes conditions (0 cmc. 5 cerveau et 5 centimètres cubes péritoine), une autre souche de virus (6, E. S. P...) du deuxième passage. Huit jours plus tard, c'est-à-dire le 31 décembre, l'animal est inquiet, fébrile, agité de tremblements généralisés, etc. Le 3 janvier 1928, début d'une paralysie du membre supérieur gauche. Le 5 janvier, le membre inférieur du même côté est paralysé également. Le 7 janvier, les troubles paralytiques s'accentuent, avec tendance à envahir l'autre moitié du corps. On le sacrifie pour la récolte de matériel virulent. A la nécropsie on observe le

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XVIII, p. 914.

tableau caractéristique, confirmé en plus par l'examen histologique des altérations du névraxe et des organes.

Mac. rhésus 53 *A* est inoculé le 8 septembre 1927 avec du matériel provenant de la nécropsie 4 M. V. (0 cmc. 5 émulsion de substance nerveuse à un vingtième dans le cerveau et 10 centimètres cubes dans le péritoine. Tenu en observation pendant trois mois, il ne montre pas le moindre signe suspect de poliomyélite. Le 24 décembre, il est inoculé avec du virus de passage, *filtré* à travers une bougie Chamberland L_3 (souche 6, E. St. P..., passage C. Hamadryas), 0 cmc. 5 dans le cerveau et 1 centimètre cube dans le péritoine. Six jours après (le matin du 30 décembre 1927), l'animal est inquiet, atteint d'un tremblement généralisé, etc. Dans la journée, début brusque de paralysie du membre supérieur droit et parésie (s'accentuant par la fatigue provoquée de l'animal) du membre inférieur du même côté. Le 31 décembre, hémiplégie droite totale, avec paralysie faciale du même côté. Sacrifié le même jour, il montre le tableau caractéristique avec petits foyers inflammatoires dans les cornes antérieures de la moelle, etc. Examen des coupes histologiques à ces niveaux ; résultat positif.

TABLEAU

résumant les résultats des inoculations avec les souches avirulentes.

Souche	Animal	Date de l'inoculation	Résultat	Réinoculation	Résultat
4, M. V...	M. rhés. 51 A	8 sept. 1927	—	—	—
	M. rhés. 53 A	8 sept. 1927	—	24 décembre 1927 avec V. 6 filtré	paralysie après 6 jours
	M. rhés. 67 A	18 oct. 1927	-	23 déc. 1927, V. 6	paralysie après 7 jours
	M. sin. 81 A	18 oct. 1927	—	—	—
9, D. T...	M. rhés. 80 A	13 oct. 1927	—	4 décembre 1927 V. 9 D. T. / 23 déc. 1927 : V. 6	— paralysie après 10 jours
	M. sin. 89 A	20 oct. 1927	—	24 décembre 1927 : V. 6 filtré	paralysie après 7 jours
10, 01. D...	M. rhés. 75 A	10 oct. 1927	—	(† le 18 mai 1928 : Pneumococcie)	Contrôle histol. négatif
	M. sin. 90 A	20 oct. 1927	—	(† le 9 sept. 1927 : Tuberculose)	Contrôle histol. négatif
11, C. M...	Cercop. call.	25 juin 1928	—	—	—
	Hamadr. 6 A	3 juil. 1928	—	(† 10 juin 1929 Entérite)	Contrôle histol. : nég.
	M. rhés. 13 A	24 juin 1928	—	(† 7 juin 1929 Tuberculose)	— : nég.
13. Ch.	Cercoc Fulig.	8 août 1928	—	—	—
	Cebus capuc.	5 août 1929	—	—	—

Il faut noter, en plus, que pour chacune de ces cinq nécropsies de poliomyélite à résultats négatifs, nous avons répété à diffé-

rents intervalles l'épreuve expérimentale de l'infectiosité sur des animaux neufs de préférence, appartenant aux espèces les plus sensibles: M. sinicus ou C. hamadryas.

(Voir, sur le tableau d'ensemble de la page 239, les résultats d'inoculations qui ont été pratiquées avec le matériel provenant de ces cinq nécropsies.)

Ces expériences montrent d'une manière évidente l'impossibilité, dans certains cas de poliomyélite à terminaison fatale chez l'homme, de transmettre expérimentalement le virus chez le singe. Il s'agirait, par conséquent, d'un processus *d'autostérilisation* de l'organisme d'autant plus probable que les animaux ayant résisté à une première — même une seconde inoculation — avec du matériel présumé infectieux prélevé dans un de ces cas ne présentent pas la moindre trace de résistance accrue vis-à-vis d'une nouvelle inoculation avec du matériel sûrement virulent.

Les huit autres souches de virus étudiées ont montré également des différences notables quant à leur pathogénéité pour le singe. Tandis qu'avec les virus 2 X..., 3 E. M..., 6 E. St. P..., 7 R. F..., 8 I. D..., nous avons réussi d'emblée la transmission de la maladie au singe, il nous a fallu répéter nos essais, deux et trois fois quelquefois, sur des animaux de provenance différente, pour réussir à transmettre une maladie expérimentale très atténuée et à période d'incubation relativement longue (douze jours) avec les virus 1 C. I... et 5 Fr. T...

En ce qui concerne la période d'incubation, nos constatations ne concordent pas tout à fait avec les données trouvées chez les différents auteurs. Il faut, croyons-nous, faire une distinction entre les animaux inoculés directement avec un virus de provenance humaine et ceux inoculés avec des virus de passage. Dans le premier cas (virus-origine), nous n'avons jamais observé les grandes variations dans la durée de l'incubation signalées par les auteurs. La même souche de virus (virus-origine), essayée à différentes dates, détermine généralement une maladie qui débute après une période d'incubation sensiblement la même. Voici à titre d'exemple quatre essais, faits avec le même virus (conservé en glycérine à la glacière) à des époques différentes :

VIRUS-ORIGINE NÉCROPSIE 6. E. ST. P.

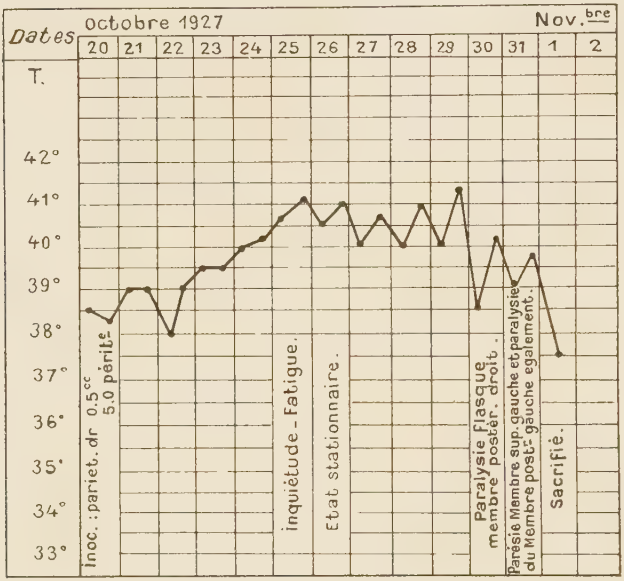
		Début des phénomènes paralytiques
10 sept. 1927 :	Mac. rhésus 6, I A	8 jours après l'inoculation
19 oct. 1927 :	» » 85 A	8-9 » » »
17 nov. 1927 :	» » 100 A	9 » » »
9 déc. 1927 :	Cynoc. Hamadryas	8 » » »

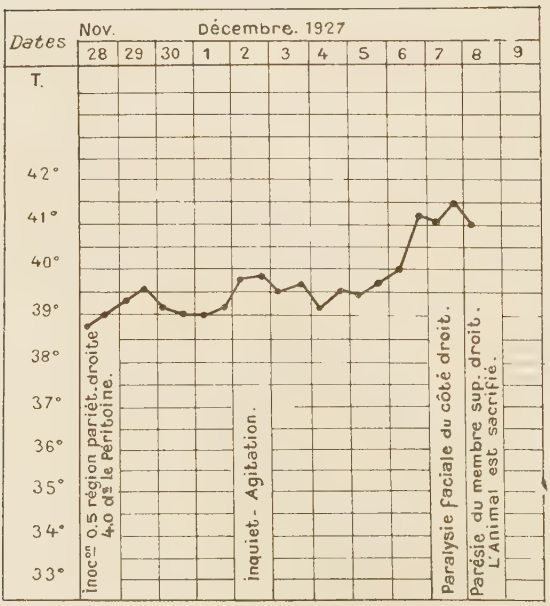
Il n'en est pas de même si on compare entre eux des virus de provenance différente. L'incubation la plus courte que nous avons constatée a été de *six jours* (V. 3, E. M...), et la plus longue de *quatorze jours* (V. 5, Fr. T...).

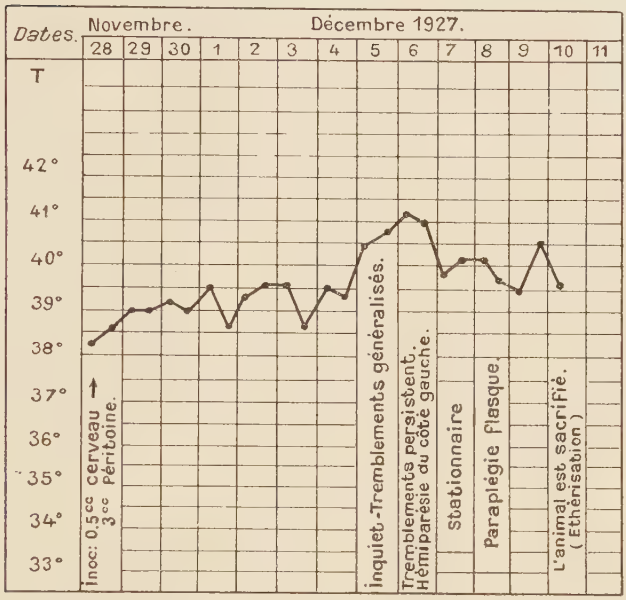
C'est dans les passages ultérieurs, de singe à singe, que les variations dans la durée de la période d'incubation commencent. Nous avons constaté généralement une prolongation sensible : neuf et dix jours, respectivement, pour le deuxième et le troisième passage de la souche 3 E. M.; neuf jours pour le deuxième passage de la souche 2 X... (sept jours d'incubation en inoculation directe) et quatorze jours pour le deuxième passage de la souche 7 R. F..., qui donnait une maladie expérimentale en inoculation directe avec une incubation de neuf jours.

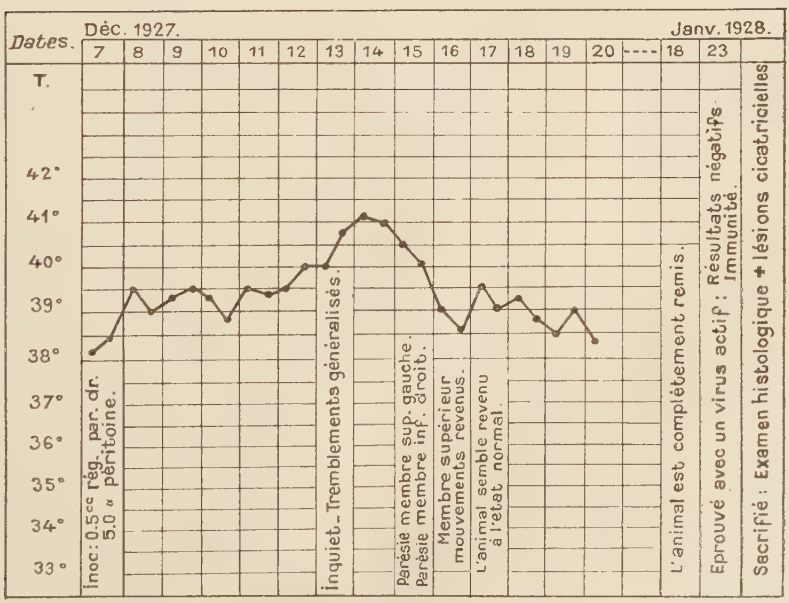
Les différents expérimentateurs (Leiner et Wiesner, Roemer, Levaditi, etc.) ont signalé les variations de la température des singes à l'état normal. Ces variations spontanées ne permettent pas des déductions suffisamment exactes relatives à l'évolution thermique à la suite des inoculations de virus. Nous avons également constaté chez nos singes la marche généralement très irrégulière de la température, même en dehors de toute inoculation de virus. Il y a pourtant des cas où la température de l'animal, plus ou moins régulière avant l'inoculation et pendant la durée de l'incubation, montre à un moment donné une ascension brusque et suffisamment marquée par rapport à la moyenne normale, qui rappelle d'assez près la fièvre qui marque le début de la poliomyélite chez l'homme. Nous avons fait de nombreuses observations relatives à l'évolution de la température chez les singes inoculés. Voici, à titre d'exemple, quelques tracés assez caractéristiques (voir graphiques, pages 242-243).

Il ressort de nos constatations que, d'une façon assez régulière, le début des phénomènes morbides s'accompagne d'une brusque élévation de la température d'au moins un à deux degrés au-dessus de la limite des oscillations constatées normalement. Nous croyons même qu'il y a une assez étroite relation entre la gravité des phénomènes paralytiques et cette élévation thermique constatée vingt-quatre à quarante-huit heures avant l'installation des paralysies. Les oscillations de la température chez nos singes normaux ne dépassaient guère 39°, tandis que la *fièvre préparalytique* s'élève fréquemment à 41° et atteint même 41,5. La pullulation des germes pendant la période d'incubation jusqu'à l'envahissement du système nerveux et l'apparition des troubles moteurs apparents dus aux lésions établies, est quelquefois accompagnée


Dates
Octobre 1927
Nov.bre
20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2
T.
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
34°
33°
Inoc. : pariet. dr 0.5cc 5.0 périt.
Inquiétude - Fatigue.
Etat stationnaire.
Paralysie flasque membre postér. droit.
Parésie Membre sup. gauche et paralysie du Membre post. gauche également.
Sacrifié.


Dates
Nov.
Décembre. 1927
28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9
T.
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
34°
33°
Inoc.en 0.5 région pariét. droite 4.0 dans le Péritoine.
Inquiet. - Agitation.
Paralysie faciale du côté droit.
Parésie du membre sup. droit. L'Animal est sacrifié.


Dates.
Novembre.
Décembre 1927.
28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
T
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
34°
33°
Inoc: 0,5cc cerveau 3cc Péritoine.
Inquiet.-Tremblements généralisés.
Tremblements persistent. Hémiparésie du côté gauche.
Stationnaire
Paraplégie flasque.
L'animal est sacrifié. (Etherisation)


Dates.
Déc. 1927.
Janv. 1928.
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 ---- 18 23
T.
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
34°
33°
Inoc: 0,5cc rég. par. dr. 5,0 « péritoine.
Inquiet.-Tremblements généralisés.
Parésie membre sup. gauche. Parésie membre inf. droit.
Membre supérieur mouvements revenus.
L'animal semble revenu à l'état normal.
L'animal est complètement remis.
Éprouvé avec un virus actif : Résultats négatifs Immunité.
Sacrifié : Examen histologique + lésions cicatricielles

également d'oscillations thermiques manifestes qu'on ne saurait confondre avec les variations normales.

Les phénomènes paralytiques débutent généralement d'une manière brusque. Assez souvent, on ne voit rien d'anormal dans l'aspect extérieur de l'animal les jours précédant l'apparition des troubles moteurs. Mais, si on suit la marche de la température, on peut prévoir l'installation des paralysies vingt-quatre et même quarante-huit heures à l'avance. Généralement, pendant cette *ascension fébrile préparalytique,* l'animal est inquiet, abattu, souvent agité de tremblements généralisés, plus ou moins intenses. Il montre quelquefois un certain état d'irritation bulbaire : il bâille fréquemment et il respire irrégulièrement. Il ne manifeste encore aucun trouble de la motilité, mais, si on excite l'animal et si on le provoque à sauter et à se mouvoir dans la cage, il se fatigue vite et on voit bientôt apparaître une incertitude dans les mouvements qui augmente au fur et à mesure de sa fatigue. Laissé en repos, l'animal revient à l'état antérieur et reprend apparemment toute la précision de ses mouvements.

Nous avons eu l'occasion de constater en plus l'existence des troubles gastro-intestinaux pendant cette courte période prodromale qui précède la période paralytique. Ils sont généralement assez fugaces et souvent ils passent inaperçus. Nous nous permettons de reproduire ici l'observation clinique d'un cynocéphale adulte (22 kilos), inoculé directement avec du virus humain, dont l'évolution de la maladie expérimentale reproduisait d'une manière impressionnante le tableau clinique de la maladie de Heine-Medin chez l'homme. En plus des symptômes déjà décrits, il a présenté à un moment donné (quarante-huit heures avant l'installation des paralysies) une éruption sur la peau de la face rappelant d'assez près l'éruption miliaire constatée souvent dans les premiers jours de maladie chez les enfants atteints de poliomyélite.

Expérience du 9 décembre 1927.

Cynocephalus Hamadryas, ♂. 22 kilos, reçoit (par trépanation de la région fronto-pariétale droite), 1 centimètre cube d'une émulsion de virus 6 E. St. P... au vingtième, dans le cerveau, et 5 centimètres cubes de la même émulsion dans le péritoine. Température : 38°3 ; *le 15 décembre,* température : 40°2. L'animal a complètement changé d'humeur (il était très agressif avant d'être inoculé), abattu, inquiet, état général souffrant. Ne touche plus aux aliments. Les yeux très congestionnés. Fait des efforts répétés de vomissement. Diarrhée. *Le 16 décembre,* même état général. Tremblements généralisés. Eruption

purpurique, avec des formations miliaires discrètes sur la face. Incertitude dans les mouvements du membre supérieur droit. Température, 41°.

Le 17 décembre, début des phénomènes paralytiques au membre inférieur gauche. La jambe contracturée; l'animal ne met plus le pied par terre. Le membre supérieur, du même côté, très paresseux dans les mouvements provoqués.

Le 18 décembre, l'état général s'est beaucoup aggravé. Paralysie flasque des deux membres inférieurs. Paralysie des muscles de l'avant-bras gauche. Commencement de paralysie des muscles lombaires.

Dans la soirée, l'état général s'est aggravé. L'animal ne peut plus rester assis. Début de phénomènes paralytiques intéressant les muscles de la nuque : la tête reste penchée en avant. Respiration accélérée. L'animal est presque mourant.

L'animal est sacrifié pour récolte de virus.

Nécropsie caractéristique : rate tuméfiée, avec hypertrophie de follicules de Malpighi. Hypertrophie ganglionnaire généralisée. Œdème très prononcé et congestion du névraxe. Lésions inflammatoires et hémorragiques dans le bulbe et la moelle, au niveau lombo-dorsal.

L'examen histologique des coupes montre les lésions les plus caractéristiques de la poliomyélite aiguë.

Presque tous les expérimentateurs ont signalé la prédominance des paralysies des membres inférieurs chez les singes inoculés. La voie d'introduction du virus (intracérébrale et intrapéritonéale) ne semble pas avoir d'influence quant à la localisation des lésions. Levaditi croit qu'on pourrait admettre l'existence d'une affinité particulière du virus pour les segments inférieurs du système nerveux central. Nous avons constaté aussi, d'accord avec la plupart des auteurs, cette prépondérance des paralysies des membres inférieurs (paraplégie, 28.57 %). Viennent ensuite, avec un pourcentage à peine plus réduit, les formes mixtes ou croisées, c'est-à-dire celles qui intéressent également le membre inférieur et le membre supérieur du même côté (hémiplégies, 23.37 %). Quant aux autres formes de paralysies que nous avons eu l'occasion de constater chez nos animaux, nous en donnerons plus loin la fréquence d'apparition dans un tableau d'ensemble. Nous voudrions encore mentionner les paralysies faciales que nous avons eu l'occasion de constater assez souvent chez nos animaux. Les paralysies faciales isolées, d'origine centrale, apparaissant comme trouble moteur unique, au cours de la poliomyélite expérimentale, sont relativement rares parmi nos observations (2.60 %), — beaucoup plus fréquentes, par contre, en association avec d'autres localisations nerveuses (hémiplégies, paraplégies ou paralysies d'un membre supérieur : 4.74 %).

Mais, en général, les formes cliniques que nous avons rencontrées chez nos singes inoculés, ont été très variables, malgré l'uniformité du mode d'inoculation. Le déterminisme des localisations du virus nous échappe complètement. La localisation spinale, la plus fréquente chez l'homme, a été de même celle que

Fig. 1. — *Paraplégie.*

Fig. 2. — *Paraplégie.*

nous avons rencontrée le plus fréquemment chez nos singes. Les parésies et les paralysies des muscles des membres, du tronc et du cou, isolées ou associées de la manière la plus variée, partielles ou totales, constituent les formes cliniques apparues le plus fréquemment chez nos animaux. Ainsi des monoplégies ou diplégies, brachiales ou crurales (paraplégies), les hémiplégies, les tétraplégies quelquefois associées ou non aux paralysies des muscles

de la nuque ou du tronc, ont formé comme nous l'avons déjà noté, la grande majorité des aspects cliniques observés chez nos singes malades. Nous avons rencontré également la forme de paralysie ascendante — type Landry — quoique d'une manière exceptionnelle. Toutes ces paralysies finissaient généralement par devenir flasques et s'accompagnaient de la disparition des réflexes tendineux.

A part ces formes cliniques traduisant une lésion du névraxe à localisation spinale, nous avons en plus observé assez fréquemment des troubles pathologiques indiquant indubitablement une localisation des lésions dans le bulbe, la protubérance ou les pédoncules cérébraux. Le tremblement généralisé, ou localisé de préférence à la tête, qu'ont présenté certains parmi nos singes, et qui apparaît fréquemment non seulement comme un symptôme du début de la maladie, — comme le remarque Levaditi, — mais persiste assez souvent plusieurs jours après l'apparition des phénomènes paralytiques des membres, se rencontre le plus souvent chez des singes qui ultérieurement manifestent les signes cliniques de lésions en foyers des pédoncules ou bulbo-protubérantielles. Ce fait est à rapprocher des constatations du professeur Marinesco (lésions pédonculaires nigeriennes) dans la forme mésocéphalique de la poliomyélite.

La ptose des paupières — par suite d'une lésion du noyau d'origine du moteur oculaire commun — démontre également une lésion localisée au niveau des pédoncules cérébraux. Une des photographies annexées à ce travail (Mac rhésus 59 *D*, fig. 4) montre assez nettement cette ptose bilatérale des paupières. On observe en même temps une légère déviation à gauche de la commissure buccale, — indice d'une paralysie faciale droite, — de même qu'une paralysie flasque des membres supérieur et inférieur gauches. Ces symptômes rappellent, d'assez loin, — il est vrai, — le syndrome de Weber, provoqué par une lésion pédonculaire à un niveau précis. Le « facies d'Hutchinson », caractérisé par un aspect et une attitude spéciale que prennent les malades atteints de la paralysie du moteur oculaire commun associée à d'autres paralysies des nerfs oculaires, pourrait assez bien être rapproché du facies reproduit par ces photographies (fig. 3 et 4). La paralysie du facial, également, démontre l'existence d'une localisation protubérantielle des lésions poliomyélitiques. Il est à remarquer pourtant qu'en général les cas observés par nous ont été moins prononcés que chez l'homme. Il faut aussi tenir compte de la difficulté d'examiner le singe malade.

Nous avons eu, en plus, l'occasion d'étudier certains animaux présentant des troubles respiratoires : dyspnée considérable avec tendance à l'asphyxie, alors que les muscles du tronc ne montraient aucun trouble paralytique qui aurait pu expliquer ces symptômes. Il s'agissait donc de lésions à localisation bulbaire (au niveau de l'origine du pneumogastrique). Nous mentionnons encore rapidement d'autres phénomènes morbides observés chez nos singes

Fig. 3. — *Hémiplégie*, etc.

Fig. 4. — *Ptose paup.*

indiquant également des lésions au niveau du bulbe : des vertiges, des vomissements persistants, des modifications de la voix qui s'affaiblit considérablement et devient rauque, des troubles de la mastication et de la déglutition, etc. Nous avons rencontré ces symptômes le plus souvent associés avec ceux des paralysies spinales (voir l'observation de l'Hamadryas, 9 décembre 1927).

Un autre de nos singes (Mac rhésus 100 *A*, inoculé avec du virus 6 E. St. P...), qui présentait aussi des troubles de l'équi-

libre, dus probablement plutôt à une lésion vestibulaire qu'à une atteinte du cervelet, avait en plus une ptose complète des paupières, des tremblements généralisés et une hémiparèse droite.

Les lésions du cervelet ne sont pas rares, mais elles sont en général discrètes et constatables à l'examen microscopique des pièces prélevées après la mort. Les signes cliniques sont difficilement, sinon impossibles à mettre en évidence chez les singes.

Voici, pour terminer, quelques observations résumées prises parmi nos singes inoculés et qui ont manifesté ces associations

Fig. 5. — *Tétraplégie.*

des symptômes bulbaires ou bulbo-protubérantiels avec les paralysies des membres :

Mac rhésus 47 (Vir. 5, Fr. T...). — Paralysie faciale droite avec tremblements généralisés et modifications du timbre de la voix (cris rauques). Hémiparésie gauche.

Mac rhésus 53 (Vir. 6, E.-St. P..., filtré). — Hémiplégie droite avec paralysie faciale du même côté

Mac rhésus 61 *A* (Vir. 6, E.-St. P...). — Avait présenté des tremblements généralisés, une parésie faciale gauche, des modifications de la voix, la paralysie de la langue (foyers bulbo-protubérantiels) associés à une hémiparésie gauche.

De même, le Cercopithecus 47, le Cynocephalus et le Rhésus 84, ont présenté également, entre autres signes cliniques, une extinction de la voix.

Le Rhésus 69 *B*, en dehors d'une parésie faciale gauche, présentait aussi des bâillements répétés et des mouvements de mastication qui ont persisté quelques jours. (Rhésus 52 *A*, virus 2 X. Z. ; Rhésus 44 : même symptomatologie.)

Toutes ces manifestations variées sont, en somme, l'expression des lésions multiples, en foyers limités, disséminées dans le névraxe. Elles s'associent souvent d'une manière très capricieuse; légères et fugaces assez souvent chez nos singes, durables et correspondant à des altérations destructives, considérables, quelquefois.

Nous ne pouvons pas donner des chiffres assez précis relativement aux *formes abortives* de la poliomyélite expérimentale, à cause de la nécessité où nous nous sommes trouvés de sacrifier la plupart de nos animaux sitôt les premiers symptômes nerveux apparus. Nous avons eu pourtant l'occasion d'observer un certain nombre de cas de rémissions complètes, sans aucune séquelle, après une atteinte plus ou moins légère de poliomyélite (douze cas). *La réceptivité* de nos singes aux inoculations pratiquées avec les virus roumains (humains) a été très constante si nous mettons de côté les cinq cas d'autopsies où aucun essai d'inoculation aux singes ne nous a permis de mettre en évidence l'existence du virus dans le matériel prélevé.

Mais nous désirons attirer spécialement l'attention sur un caractère assez important au point de vue épidémiologique observé d'une manière constante pour toutes les souches de virus récolté pendant cette épidémie en Roumanie. Ce caractère consiste dans le fait suivant: la prolongation du temps d'incubation *dans les passages* de singe à singe, que nous avons déjà mentionnée au cours de cet exposé, s'accompagne d'une *atténuation considérable de la virulence*. Le tableau symptomatique initial change, la gravité des phénomènes morbides diminue jusqu'à la disparition complète de tout symptôme de la part de l'animal inoculé, de telle sorte qu'on arrive vite (après le deuxième ou troisième passage) à l'impossibilité absolue de transmettre la maladie en série. Les propriétés immunisantes éventuelles de ce virus sont en cours d'expérimentation et feront l'objet d'une publication ultérieure. Nous pouvons pourtant dire, dès maintenant, que certains de nos résultats indiqueraient que le virus roumain, à ce point de vue, serait à rapprocher de celui décrit en 1924 par Flexner

et Amoss aux Etats-Unis (*Journ. Exper. Méd.*, 1924, XXXIX, 625).

Nous ne possédons pas des données précises quant à la mortalité des singes inoculés avec les différentes souches de virus récolté en Roumanie. Dans la grande majorité des cas, nous avons sacrifié nos animaux vers le deuxième ou au plus tard le troisième ou quatrième jour après l'apparition des premiers symptômes paralytiques, pour effectuer les passages et récolter, en pleine période d'invasion, le matériel nécessaire à l'immunisation des chevaux. La seule souche de virus ayant provoqué des formes rapidement mortelles parmi celles qui nous ont données des inoculations positives au singe, provenait d'un cas suraigu chez l'adulte (virus Nécropsie 6, E. St. P...). Pourtant cette souche elle-même s'est tellement atténuée au cours des passages de singe à singe, qu'il nous a été impossible d'obtenir plus de *trois* passages successifs. Plusieurs essais faits avec ce virus du troisième passage sont constamment restés négatifs dans la suite. Cette atténuation du virus roumain au cours des passages constitue pour nous un caractère assez important qui pourrait peut-être expliquer jusqu'à un certain point l'évolution un peu spéciale de la marche de l'épidémie commencée en 1927 en Roumanie. Le début brusque et très alarmant de l'épidémie roumaine et son évolution rapide en vagues épidémiques de plus en plus atténuées, jusqu'à l'extinction presque complète pendant l'année en cours, sont à rapprocher des particularités expérimentales observées chez les singes inoculés avec les différentes souches de virus récolté en 1927 et 1928 dans le pays.

Cette atténuation au cours des passages représente un fait paradoxal en ce qui concerne le virus poliomyélitique, pour lequel — à notre connaissance — on n'a pas jusqu'à présent noté un pareil mode de comportement. Il est inutile d'insister sur la signification générale que pourrait avoir de semblables particularités constatées également pour d'autres infections à caractère épidémique.

A l'heure actuelle, le nombre de singes inoculés par nous au cours de ces essais s'élève à 106. Nous avons eu en tout 63 résultats positifs et 43 négatifs. Si on déduit de ce nombre les 13 animaux inoculés avec des souches de virus qui se sont montrées d'emblée avirulentes, il reste un total de 30 singes qui n'ont pas fait de poliomyélite à la suite de l'inoculation (virus-origine ou virus de passage).

Nous donnons ici un tableau résumant les résultats globaux de nos essais des passages de ces virus avec l'indication des souches utilisées, ainsi que le nombre des passages réalisés.

Virus humains nécropsies..	Date de l'inoculation	Animaux	Résultats des inoculations	Génération	Incubation
1 C. I...	1er sept. 1927	M. rhésus 59	—	A	—
	18 oct. 1927	M. rhésus 71	—	A	—
		M. sinicus 78	positif	A	12 jours.
2 X...	1er sept. 1927	M. rhésus 52	positif	A	7 jours.
	19 oct 1927	M. rhésus 83	»	A ↓	7 jours
	27 oct. 1927	M. rhésus 91	»	B ↓	9 jours.
	11 nov. 1927	M. sinicus 95	—	C	—
3 E. M...	3 sept. 1927	M. rhésus 54	positif	A ↓	6 jours.
	12 sept. 1927	M. rhésus 69	»	B ↓	9 jours.
	24 sept. 1927	M. sinicus 66	»	C ↓	10 jours.
	6 oct. 1927	M. rhésus 73	—	D	—
5 Fr. T...	18 oct. 1927	M. rhésus 82	positif	A ↓	10 jours.
	11 nov. 1927	M. sinicus 97	»	B ↓	12 jours.
	28 nov. 1927	M. rhésus 47	»	C	12 jours.
6 E. St. P...	10 sept. 1927	M. rhésus 61	positif	A ↓	8 jours.
	19 sept. 1927	M. rhésus 65	»	B ↓	8 jours.
	29 sept. 1927	M. rhésus 70	»	C ↓	10 jours.
	13 oct. 1927	M. rhésus 76	—	D	—
7 R. E...	18 sept. 1927	M. rhésus 62	positif	A ↓	9 jours.
	1er oct. 1927	M. rhésus 72	»	B ↓	15-16 jours.
	20 oct. 1927	M. sinicus 88	—	C	—
8 I. D...	18 sept. 1927	M. rhésus 64	positif	A ↓	11-12 jours.
	1er oct. 1927	M. rhésus 71	—	B	—
12 E. D...	12 juil. 1927	Cerc. callitriche..... 47	positif	A ↓	8 jours
	27 juil. 1927	Pavian.. 101	—	B	—

40.59 % de cas négatifs

59.43 % de cas positifs
- 28.30 % parmi ceux inoculés avec les virus qui se sont montrés actifs.
- 12.27 % inoculés avec les souches de virus constamment inactif.

De ces 63 cas positifs, nous avons dû sacrifier en pleine évolution de la maladie 44 animaux; 7 ont succombé spontanément et

12 représentent des cas de rémission définitive après une légère atteinte de poliomyélite.

69.85 %	sacrifiés
11.11 %	décès
19.04 %	rémissions

Voici maintenant la répartition des formes cliniques observées parmi les animaux positifs :

22	cas paralysies des deux membres inférieurs		28.57 %
18	hémiplégies		23.37 %
7	monoplégies (membres inférieurs)		9.99 %
8	paralysies des membres supérieurs		10.37 %
8	troubles bulbaires (associés avec des paralysies)		10.37 %
7	tétraplégies		9.99 %
2	paralysies faciales (sans autres localisations)	2.60 %	7.34 %
5	— — (associé av. d'autres localisat.)	4.74 %	

*
**

Avant de terminer cet étude, nous voulons exposer brièvement quelques expériences concernant l'action de la cataphorèse sur le virus de la poliomyélite.

Ces essais de détermination de la charge électrique du virus par son déplacement sous l'action du courant électrique ont été effectués avec la collaboration de M^lle^ A. Damboviceanu, chef du laboratoire de chimie biologique de l'Institut de Sérologie. Nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude pour ses conseils et son précieux concours.

Des expériences de cataphorèse avec un virus filtrant ont été faites en 1927 par Peter Olitsky et Louis Boëz à l'occasion de leur étude sur les propriétés physico-chimiques du virus de la fièvre aphteuse. Ces auteurs ont trouvé que ce virus est caractérisé au point de vue de sa migration sous l'influence d'un courant électrique par une *charge électro-positive* (c'est-à-dire il se déplace vers la cathode), à des concentrations en ions H plus petits que pH-8.0; dans des solutions plus alcalines, le signe de la charge est inversé et le virus se déplace vers l'anode. Charles Todd (1927) et S.-R. Douglas et Wilson Smith (1928) ont fait également de pareilles recherches sur le principe lytique (bactériophage de d'Hérelle) et sur le virus de la vaccine. Contrairement à ce que l'on constate pour le virus aphteux, le principe lytique et le virus de la vaccine sont des colloïdes *électro-négatifs*, c'est-à-dire ils se déplacent vers l'anode (le principe lytique au-dessus du pH 3,2-

pH 7.7; le virus de la vaccine, à une concentration en ions H égale à pH 5.5-pH 8.4).

Voici la manière dont nous avons procédé dans nos essais sur le virus de poliomyélite : Du virus, actif, en émulsion au quarantième, est filtré d'abord à travers un filtre en papier, stérile, et ensuite on le fait traverser une bougie Berkefeld V, sous une pression négative de 50-60 milligrammes Hg ; on ajoute à 10 centimètres cubes de virus filtré 1 centimètre cube d'un mélange de phosphates avec un ph = 7.2 et 0 cmc. 1 d'une solution de saccharose à 15 % pour nous mettre à l'abri des courants de diffusion. Le pH final, déterminé électriquement, est égal à 6.9 ; la concentration en phosphates = m/150, en saccharose 1.5 %. Une deuxième portion de 10 centimètres cubes du même virus filtré est additionnée de 1 centimètre cube d'un nouveau mélange de NaOH et borate de soude ayant un pH = 8.15 et de 0 cmc. 1 de la solution de saccharose à 15 %. Le pH final de ce deuxième mélange est égal à 8.0; la concentration du mélange en borate de soude 1.2 % et en saccharose comme ci-dessus. Ces dilutions représentent les suspensions de virus à examiner.

Pour la cataphorèse, on utilise le tube en U de Michaelis. La portion médiane est remplie avec le liquide virulent. On ferme les robinets en verre, on lave soigneusement avec de l'alcool et ensuite avec de l'eau physiologique stérile les deux bras latéraux; on les essore et on le remplit ensuite avec un mélange consistant dans la solution de corps tampons additionnée de saccharose dans de l'eau physiologique à la même concentration que dans la dilution de virus. On fixe les appareils sur leurs supports respectifs, on fait les liaisons nécessaires avec les bornes du courant, on laisse le tout en repos pendant quelque temps, on ouvre les robinets en verre séparant les bras latéraux de la portion médiane. On soumet les virus à un courant de 90 V, pendant deux heures. Au bout de ce temps, on ferme soigneusement les robinets latéraux, on interrompt le circuit et on récolte séparément les quelques centimètres cubes de liquide dans chaque bras de l'appareil (pôle + et pôle —). On lave soigneusement les bras vidés, et on recueille également le liquide contenu dans la portion médiane.

Les portions récoltées sont inoculées intégralement à des Mac. rhésus.

Les animaux ayant reçu les portions du liquide récoltées aux pôles positifs (1 centimètre cube dans le cerveau, par trépanation, et 2 centimètres cubes dans le péritoine) font une poliomyélite expérimentale typique après une incubation de huit jours (Mac.

rhésus 31 et Mac. rhésus 5). Mais, tandis que l'animal inoculé avec l'échantillon de virus avec un pH = 6.9 fait une maladie à évolution grave: paraplégie, tétraplégie, paralysie bulbaire (Mac. rhésus) ; le singe ayant reçu le virus ajusté à un pH = 8.0, après avoir montré une paraparèse passagère, guérit et se remet complètement au bout de vingt jours à peu près. Des inoculations faites avec les liquides récoltés aux pôles négatifs sont restées complètement négatives. Les animaux ont été observés pendant au moins trois mois et demi. Il faut donc admettre, à la suite de ces expériences, que le virus poliomyélitique à un pH allant de 6.9 à 8.0 a *une charge électro-négative,* car il se déplace sous l'influence du courant électrique vers le pôle positif.

Les différences d'action *in vivo* des portions de virus récoltées à l'anode quand l'expérience est réalisée dans un milieu très près de la neutralité (pH-6.9) (Mac. rhésus 31) et dans un autre alcalin (Mac. rhésus 5) (pH-8.0), semblent indiquer que la zone d'activité du virus poliomyélitique est relativement réduite. L'impossibilité matérielle où nous nous trouvions pour la réalisation sur une plus grande échelle de ces expériences nous a empêchés de préciser plus ces premiers résultats. Nous comptons reprendre ces études en variant les concentrations en ions H, car les données plus amples sur les caractères physico-chimiques du virus pourraient éclaircir jusqu'à un certain point les affinités pour le tissu nerveux (neurone).

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

L'épidémie de poliomyélite ayant sévi en Roumanie pendant les années 1927 et 1928 a commencé à Bucarest. Elle a eu comme origine les cas sporadiques, rares, signalés de tout temps dans cette ville. Elle s'est vite étendue, en rapport étroit avec les voies de communication les plus importantes, dans le reste du pays. Les départements les premiers envahis furent ceux limitrophes du département Ilfov. La vague épidémique la plus importante a fait son apparition en 1927 (2133 malades). Celle de 1928 a été beaucoup moins intense : 472 malades. A l'heure actuelle, l'épidémie peut être considérée comme virtuellement éteinte (trente malades jusqu'au mois de juin 1929).

On n'a pas constaté de différence en ce qui concerne la morbidité, par rapport au sexe. L'âge des malades joue un rôle important. Les enfants jusqu'à l'âge de cinq ans ont fourni le nombre le

plus grand de cas de maladies. La léthalité a été relativement réduite : 11.38 %. Le pourcentage de la léthalité augmente avec l'âge des sujets. La contagiosité, indiscutable, a été très favorisée par l'existence d'un grand nombre de porteurs sains de germes et des cas abortifs.

Dans la deuxième partie de ce travail, on expose les résultats de l'étude expérimentale du virus récolté au cours de cette épidémie. Treize souches de virus récolté à l'autopsie furent étudiées. Observations cliniques et protocoles d'autopsies de ces treize cas. Huit cas ont donné des inoculations positives chez les singes. Les cinq autres se sont montrés non infectants pour les singes. Ces cinq cas rentrent en toute probabilité dans la catégorie des *neuro-infections mortelles autostérilisables* de Levaditi. Les souches de virus ayant donné des résultats positifs chez le singe ont montré un caractère commun : l'atténuation au cours des passages. Cette particularité, signalée par les auteurs, ajoute un type nouveau de virus poliomyélitique, qui est à rapprocher de celui qui a été décrit par Flexner et Amoss. Parmi les formes cliniques observées chez les singes inoculés expérimentalement avec le virus roumain, il est à noter la fréquence, en premier lieu, des formes à localisations spinales et ensuite l'existence des formes à localisations mésocéphaliques et bulbaires.

Le virus poliomyélitique à un pH allant de 6.9 à 8.0 a une charge électro-négative, car il se déplace sous l'influence du courant électrique vers le pôle positif (expériences de cataphorèse).

ESSAIS DE SÉROTHÉRAPIE ANTISCARLATINEUSE

par

Aurel STROE et D. HORTOPAN

(Travail du service de maladies contagieuses
de l'Hopital des Enfants, a Bucarest)

Les recherches de Dick sur l'étiologie de la scarlatine ont été le point de départ de travaux considérables, non seulement dans le domaine doctrinal pur, mais aussi dans le domaine de la prophylaxie et du traitement de la scarlatine par des sérums préparés en partant du streptocoque hémolytique et toxigène de Dick.

Les premiers qui expérimentèrent en Amérique de tels sérums montrèrent un enthousiasme un peu excessif; les essais faits dans divers pays par de nombreux auteurs, sur une échelle de plus en plus vaste, sont loin de confirmer toutes les affirmations des auteurs américains.

Mais, si les résultats obtenus ne furent pas aussi brillants que ceux des précurseurs, ces travaux montrèrent l'effet réel du nouveau sérum, les résultats qu'on était en droit d'en attendre; ils précisèrent sa posologie, délimitèrent ses indications, corrigèrent sur bien des points les assertions des prédécesseurs dans ce qu'elles avaient d'excessif et d'erroné. Mais l'accord unanime est loin d'être réalisé. Les résultats de beaucoup de travaux sont contradictoires. Bien des questions restent encore obscures et bon nombre de points controversés. Le débat se poursuit et la question est toujours ouverte, d'autant plus que le problème de l'étiologie même de la scarlatine n'a pas été résolu d'une façon définitive par les travaux de Dick.

Nous ne voulons pas faire ici une revue générale et encore moins un exposé critique de la question. Nous voulons simplement verser au débat les documents résultant de notre expérience de près de deux ans et portant sur un nombre respectable de cas.

La scarlatine règne à l'état endémique à Bucarest, comme dans

la plupart des grandes villes. Nous avons l'occasion chaque année d'en voir un assez grand nombre de cas, de gravité et d'aspects cliniques des plus variables.

Nous nous sommes trouvés dans d'excellentes conditions pour expérimenter le nouveau sérum. Parallèlement avec le sérum Dick-Dochez, nous avons employé le sérum normal de cheval, et, dans les limites des possibilités matérielles, le sérum de convalescents. Nous avons ainsi tâché de comparer l'activité de ces sérums et de nous faire une idée de leurs effets respectifs.

ACTION DU SÉRUM DICK-DOCHEZ

Ce sérum a été préparé par l'Institut Dr J. Cantacuzène, selon la technique de Dochez. Nous avons également employé dans une douzaine de cas des échantillons provenant de la J. G. Farbenindustrie, de Hoechst am Main. Disons tout de suite que l'action des deux sérums a été absolument semblable et leurs effets comparables à tous points de vue.

Les doses injectées furent très variables, allant de 40 à 380 centimètres cubes. Au début, nous injections 40 centimètres cubes, que nous répétions au besoin le lendemain. Ayant remarqué par la suite que c'est surtout la dose initiale qui compte, et que son effet est d'autant plus marqué que la dose est plus massive, nous avons adopté finalement l'emploi de quantités oscillant autour de 100 centimètres cubes, selon la gravité du cas et l'âge du malade.

L'injection était intramusculaire ou sous-cutanée. Le moment où l'on pratique l'injection a peut-être plus d'importance que la dose injectée. Malheureusement, il n'est guère possible de faire les injections dès le premier jour de la maladie, la plupart des malades étant emmenés en pleine éruption, voire même en période de desquamation.

Le sérum était administré le jour même de l'entrée des malades à l'hôpital, dans l'espèce le deuxième, le troisième ou le quatrième jour de la maladie. Comme la plupart des auteurs, nous avons remarqué que, passé le quatrième jour, le sérum n'a plus d'efficacité; aussi avons-nous renoncé à l'administrer à partir de cette date.

Aussi ne tiendrons-nous pas compte d'une trentaine de cas injectés tardivement, la sérothérapie n'ayant plus d'efficacité et, partant, aucune valeur démonstrative dans ces cas.

Nos premiers essais remontent à septembre 1927. Depuis lors,

jusqu'au 1er mai 1929, date à laquelle s'arrête notre statistique, 1442 scarlatineux furent soignés dans le service. Parmi ceux-ci, 189 reçurent du sérum Dick avant le quatrième jour de la maladie. Les effets du sérum sont avant tout en rapport avec la gravité du cas. Nous classons à ce point de vue les scarlatineux traités en trois groupes: 1° formes légères; 2° formes hyperpyrétiques; 3° formes graves et malignes.

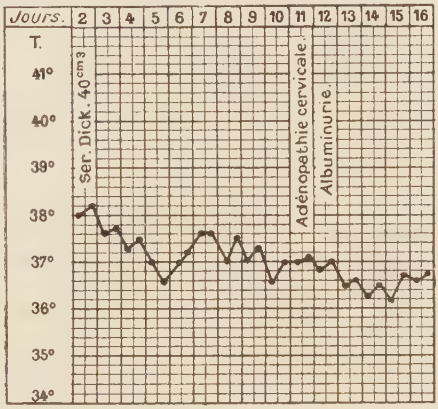


FIG. 1. — *Félicie I...*, quatre ans.

Premier groupe. — Dans le groupe des *formes légères*, nous classons les cas avec fièvre ne dépassant pas 38°5 sans troubles nerveux et avec bon état général. 42 cas légers reçurent du sérum. Dans l'ensemble, l'effet du sérum est

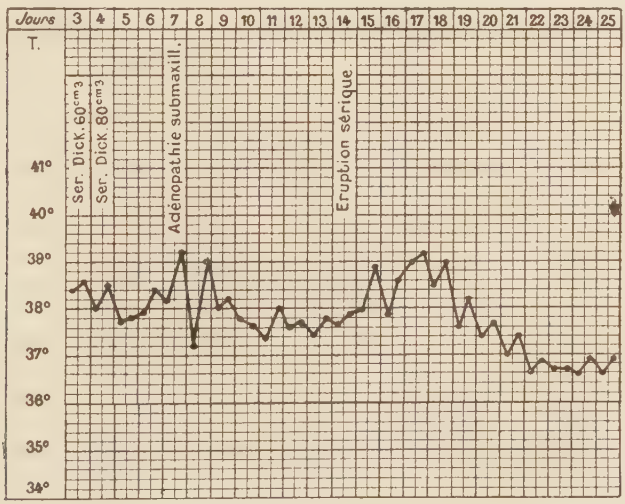


FIG. 2. — *Georgette P...*, neuf ans.

à peu près nul et n'a aucune influence sur l'évolution de la maladie. Si l'exanthème semble s'éteindre plus rapidement dans

quelques cas, la courbe fébrile n'est pas influencée et les complications ne sont pas évitées. Les deux feuilles de température ci-jointes sont à ce point de vue assez démonstratives (fig. 1 et 2).

Deuxième groupe. — Dans les *formes hyperpyrétiques,* nous groupons les scarlatines avec fièvre élevée (40°), mais état général peu touché et dans l'ensemble relativement bon. Il n'y a que des phénomènes nerveux légers : un peu de malaise, de l'insomnie et de l'anorexie. Le pouls est rapide, mais bien frappé; il n'y a pas de cyanose des lèvres et des extrémités.

Ce sont, d'après nos observations, les formes les plus intéressantes et les plus démonstratives pour la sérothérapie, car c'est dans ces cas qu'elle a le maximum d'effet. Chez 58 malades, l'injection du sérum détermina, dans les douze heures, une chute brusque de la température, du voisinage de 40° à moins de 38°. Mais cette baisse critique ne va pas jusqu'à l'apyrexie complète ; dans deux cas seulement, la température tomba au-dessous de 37° et s'y maintint (fig. 3). Dans les autres cas, la baisse s'arrêta aux environs de 38°-37°6 et oscilla dans cette zone durant plusieurs jours. Elle n'arriva à 37° qu'entre le sixième et le douzième jour. La courbe thermique rappelle ainsi celle d'une scarlatine d'intensité moyenne non traitée (fig. 4, 5, 6 et 7). On dirait que, entre 37°6 et 38°, il existe une zone limite, un seuil, au-dessous duquel le sérum se montre incapable de faire baisser la fièvre.

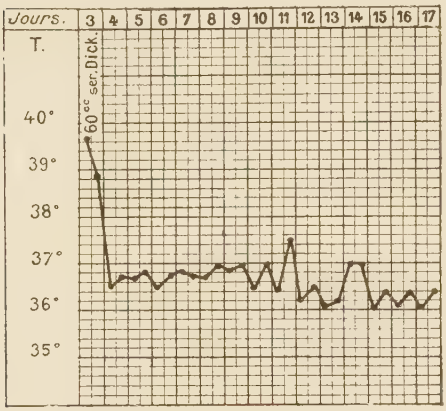


Fig. 3. — *Georges B...,* neuf ans.

Avec la chute de la température, il se produit une amélioration notable de l'état général. L'anorexie disparaît, la tachycardie diminue, la céphalée, l'insomnie cessent en même temps que l'état de malaise, si pénible et si caractéristique aux grandes pyrexies, se dissipe. L'action sur l'exanthème a été également nette dans la plupart des cas favorablement influencés. Dans bon nombre de cas, dès le lendemain de l'injection, l'éruption pâlit pour disparaître totalement vingt-quatre heures après. L'action

sur l'angine nous a semblé moins franche, en tout cas très difficile à apprécier. On sait que l'angine érythémateuse de la scar-

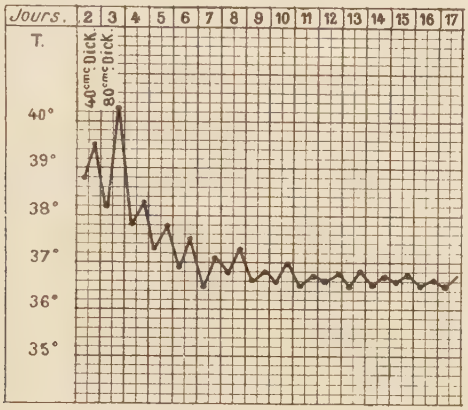


Fig. 4. — *Barbu O...*, trois ans.

latine, qui fait partie de l'exanthème bucco-pharyngé caractéristique de la maladie, s'atténue assez vite spontanément.

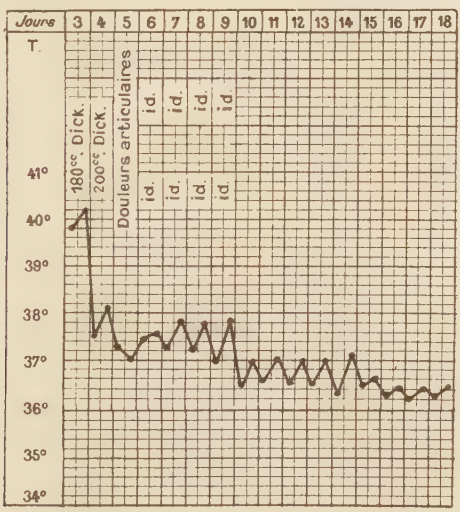


Fig. 5. — *Virgile L...*, vingt-huit ans.

Dans l'ensemble, les formes hyperpyrétiques de la scarlatine, que certains appellent les formes toxiques pures, sont favorable-

ment influencées par la sérothérapie. Le sérum provoque une chute brusque de la température de deux à trois degrés, accom-

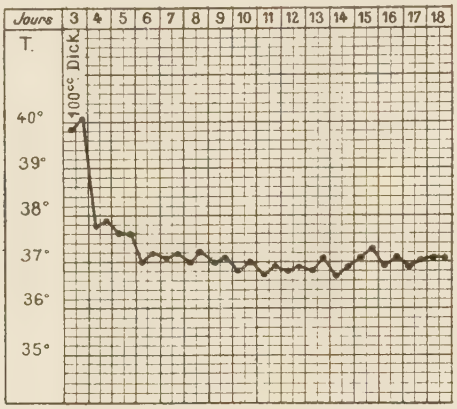


Fig. 6. — *Démètre* P..., huit ans.

pagnée d'une amélioration concomitante de l'état général. Nous assistons ainsi à la transformation d'une scarlatine sévère en une forme légère évoluant comme certaines formes bénignes dès le début, bien que non traitées.

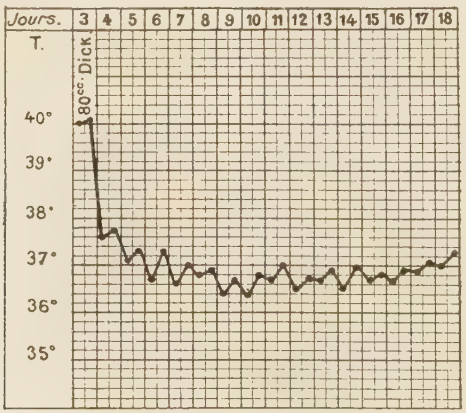


Fig. 7. — *Pierre A...*, douze ans.

Notons que la répétition de l'injection le jour suivant se montre totalement inefficace et n'arrive pas à provoquer la chute com-

plète de la température. Dans ces conditions, peut-on parler de guérison ou d'abréviation de la maladie, que le sérum aurait transformée en une forme abortive ? Nous ne le pensons pas. Le sérum n'a pas raccourci la durée totale de la maladie, il n'évite pas l'isolement, dont il serait très imprudent d'abréger la durée, et, fait important sur lequel nous reviendrons, il ne met pas à l'abri des complications.

L'action du sérum n'est d'autre part ni égale, ni constante. Si, dans certains cas, celui-ci a incontestablement une influence heureuse sur la marche de la maladie, dans d'autres cas il se montre totalement inefficace. Ainsi 14 de nos malades atteints de formes

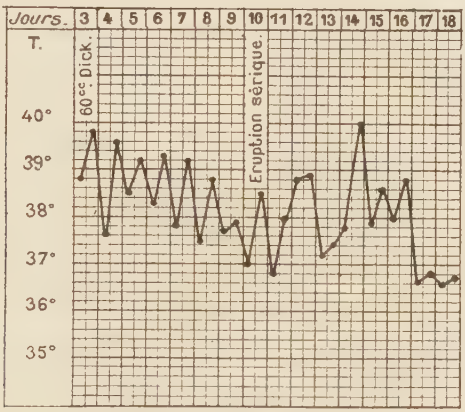


Fig. 8. — *Marie B...*, six ans.

hyperpyrétiques firent des complications précoces (angines ulcéro-nécrotiques type Hénoch, ou pultacées graves, pleurésies purulentes, otites, adéno-phlegmons du cou, etc.). Le sérum n'eut dans ces cas aucune influence et ne modifia en rien l'évolution morbide. Mais, même dans les formes hyperpyrétiques non compliquées ou toxiques pures, pour employer la terminologie courante, l'action du sérum ne se montre pas d'une efficacité constante.

Ainsi, dans 44 cas purs, la sérothérapie n'eut aucune action appréciable : la fièvre et les phénomènes morbides continuèrent leur évolution habituelle, comme dans les cas témoins de même gravité et de même aspect clinique non traités. La température tomba en lysis à partir du sixième jour, pour arriver à la nor-

male au bout de deux à trois jours, c'est-à-dire le huitième ou le dixième jour de maladie (fig. 8 et 9).

3° Les formes graves et malignes sont caractérisées par la gravité de l'état général et l'intensité des phénomènes nerveux : le délire, l'ataxo-adynamie, la carphologie, la tendance au collapsus, le pouls filant, l'intoxication profonde dominent la scène dans ces formes. La température n'est pas toujours élevée; si dans certains cas elle dépasse 40°, dans d'autres elle atteint à peine 38°. Contrairement à l'assertion de la plupart des auteurs, nous ne trouvons pas que le sérum soit très efficace dans ces

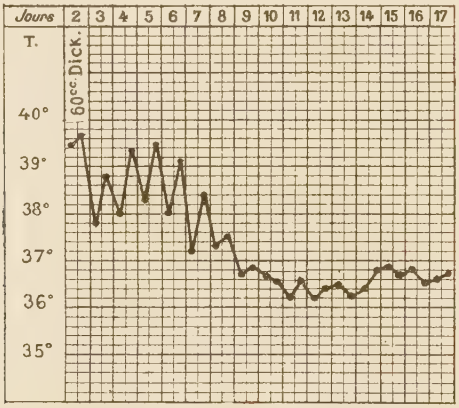


Fig. 9. — *Rose G...*, six ans.

formes. Sur 31 cas qui appartiennent à cette catégorie, traités par nous, 2 seulement réagirent nettement à la sérothérapie.

Il s'agit de deux enfants ayant respectivement sept et neuf ans, atteints de scarlatine très grave avec fièvre à 40°, collapsus, adynamie et intoxication. L'injection de sérum (100 cc.) détermina dans les deux cas une chute brusque de la température au-dessous de 38°, le pouls se ralentit à 80, les malades devinrent conscients; l'état général s'améliora considérablement dès le lendemain de l'injection de sérum Dick. Les malades furent véritablement transformés et entrèrent rapidement en convalescence.

Ces cas sont à rapprocher, en ce qui concerne l'efficacité de la méthode, des formes hyperpyrétiques favorablement influencées par le sérum. En effet, ici encore, la température s'abaissa au-des-

sous de 38°, mais ne descendit au-dessous de 37° que le huitième jour.

Dans 13 scarlatines graves avec complications précoces, l'action du sérum fut nulle ou inappréciable; 7 cas se terminèrent rapidement par la mort (dont 3 diphtério-scarlatines) ; 6 cas guérirent péniblement après de multiples incidents, sans avoir tiré aucun bénéfice de la sérothérapie. Enfin, dans 15 cas de scarlatine maligne hypertoxique sans complications, le sérum Dick échoua également : 5 malades succombèrent rapidement (fig. 10 et 11), 3 ne semblèrent être en rien améliorés par la sérothérapie, et 7 ne guérirent que grâce aux doses massives de sérum de convales-

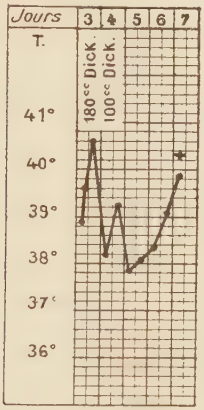


Fig. 10. — *Georgette R...*, trente-quatre ans.

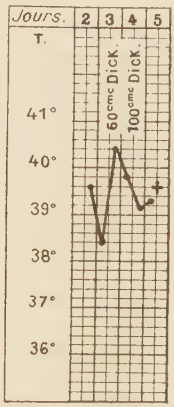


Fig. 11. — *Alexandre P...*, deux ans.

cent auquel nous recourûmes après l'échec du sérum Dick. Nous reviendrons sur ces cas à propos du traitement par le sérum de convalescent.

EFFETS DU SÉRUM DICK SUR LES COMPLICATIONS

Les données rapportées par les auteurs au sujet de l'action curative du sérum antiscarlatineux sur les complications immédiates et de son action préventive sur les complications tardives sont des plus contradictoires.

Des statistiques impressionnantes comme celles de Cushing (de Montréal) fondées sur 800 cas, de Anderson et Léonard (130 cas), les observations de Husler (Munich), Scott (Liverpool), Eley (New-

York) et plus récemment Banks et J. Mackenzie (de Leicester), appuyés sur 404 cas, concluent à l'efficacité non douteuse du sérum à l'égard des complications.

Par contre, la plupart des auteurs de l'Europe continentale concluent à une inefficacité totale du sérum vis-à-vis des complications.

Citons parmi les travaux les plus récents ceux de Bormann, Skroski, Sapiro, Cahn, Dobrowski, Teodorovici.

Nos observations concordent avec les résultats rapportés par ces derniers auteurs : le sérum Dick-Dochez n'a montré aucune efficacité sur les complications précoces de la scarlatine. Bien plus, nous avons l'impression nette que, dans bon nombre de cas où le sérum s'est montré inefficace, son action était conditionnée par l'existence d'une complication précoce surajoutée (angine, surtout adénophlegmon, otite, complications septiques). De même l'action préventive sur les complications tardives a été indiscutablement trouvée nulle.

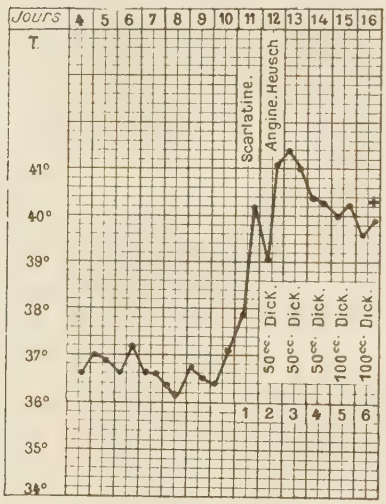


Fig. 12. — *Thérèse B...*, quatorze ans. — Scarlatine contractée dans le service et traitée dès l'apparition de l'éruption.

Ainsi, sur 189 cas, nous observâmes 65 complications, dont 18 précoces débutant dans les cinq premiers jours de la maladie. Parmi celles-ci, nous observâmes 5 angines ulcéro-nécrotiques ou pultacées graves, sans parler de 4 diphtéro-scarlatines qui sont plutôt des associations que des complications. Les adénopathies cervicales furent très fréquemment observées. Nous les vîmes survenir dans 26 cas, dont 9 adéno-phlegmons graves ; 3 parmi ceux-ci nécessitèrent l'ouverture chirurgicale. Notons encore 8 otites (dont deux doubles), nécessitant quatre fois la paracenthèse du tympan ; une fut compliquée de mastoïdite et dut être opérée.

Nous observâmes 9 complications septiques graves :

2 pleurésies purulentes (avec une mort),

2 arthrites purulentes,

1 adéno-phlegmon du cou suppuré, avec septico-pyohémie mortelle,

1 angine grave compliquée d'otite double, de phlegmon péripharyngien et septicémie également mortelle (courbe 12),

1 syndrome infectieux tardif avec septicémie et néphrite (décès).

Enfin nous soignons encore dans le service un enfant de neuf ans sur la scarlatine hyperpyrétique duquel le sérum se montra efficace au début (fig. 13). Malheureusement, il n'empêcha pas l'éclosion d'une adénopathie cervicale droite, avec évolution phlegmoneuse qui guérit par l'incision et l'injection de sérum antigangreneux. En ce moment, le malade fait une endocardite à marche lente dont le pronostic sombre est bien connu.

Les néphrites (sans compter les albuminuries légères) furent au nombre de 17. Si, dans 9 cas, le tableau clinique se borna à une albuminurie plus ou moins importante, accompagnée d'oligurie peu marquée, d'une légère recrudescence fébrile, dans 8 autres cas le tableau clinique fut plus sérieux, avec hématurie, oligurie accentuée, œdème, augmentation de l'urée sanguine, et dans quelques cas manifestations urémiques (vomissements répétés, céphalée, somnolence ou convulsions).

Quant au rhumatisme scarlatineux, il est difficile de juger de sa fréquence par suite de l'éclosion fréquente d'arthralgies sériques. Comme il n'est pas facile de discriminer les deux états, nous avons renoncé à en tenir compte.

Dans l'ensemble, le pourcentage des complications chez les malades traités fut très élevé (34 %). Il est même plus élevé que le pourcentage moyen des complications observées chez l'ensemble des malades hospitalisés dans le service, traités ou non traités. Ainsi, entre le 1er septembre et le 31 décembre 1927, nous relevons 239 entrées pour scarlatine avec 33 complications (13 %) ; au cours de l'année 1928, nous comptons 727 entrées avec 160 complications (22 %).

Nous ferons remarquer que les cas traités étaient des scarlatines sérieuses ou graves chez lesquelles les complications sont incontestablement plus fréquentes.

ACCIDENTS SÉRIQUES

Les accidents sériques se montrèrent très fréquents. Notons tout de suite, d'ailleurs, qu'ils furent légers. Dans 49 cas, ils se bornèrent à une éruption plus ou moins étendue, souvent généralisée,

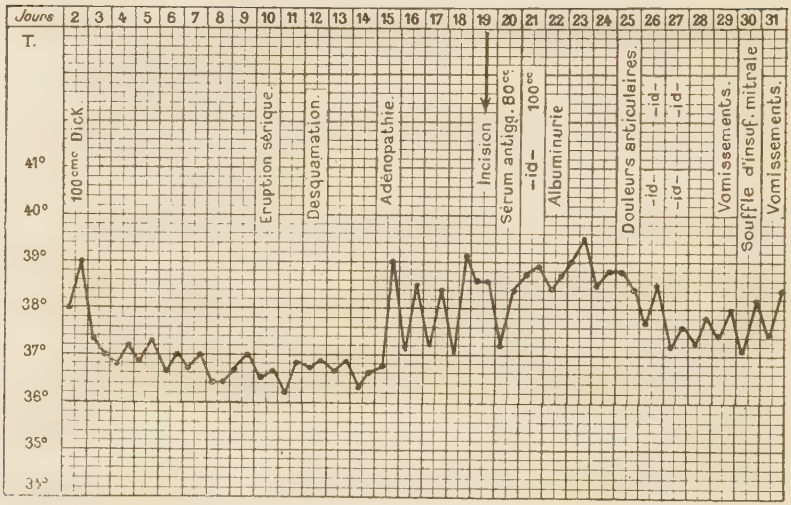


FIG. 13. — *Emilien L....*, neuf ans.

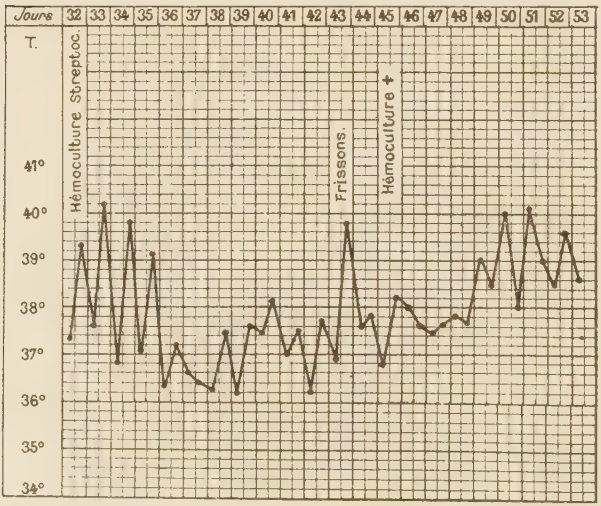


FIG. 13 *bis.* — *Suite de la courbe de la figure 13.*
L'enfant a succombé au quatre-vingt-deuxième jour de la maladie.

de placards érythémateux et urticariens très prurigineux dans la plupart des cas. L'éruption était tardive chez la majorité des malades. Dans 7 cas seulement, elle fut précoce (une fois le lendemain de l'injection, deux fois le troisième jour, cinq fois le quatrième jour).

Dans 15 cas, l'éruption fut accompagnée ou suivie d'arthralgies, apparaissant entre le sixième et le treizième jour de l'injection.

Dans 2 cas, la maladie sérique prit des allures plus fâcheuses par l'intensité et l'étendue des éruptions (qui s'accompagnèrent d'œdème), l'intensité des douleurs articulaires et des myalgies, l'apparition de fièvre et de malaises.

Nous avons également noté quelques phénomènes d'Arthus, dont 2 sérieux.

Tous ces accidents n'eurent d'ailleurs aucune gravité et se dissipèrent assez rapidement.

TRAITEMENT PAR LE SÉRUM DE CONVALESCENT

Nous avons utilisé le sérum de convalescent dans 35 cas. Nous aurions désiré l'employer sur une bien plus grande échelle. Malheureusement, notre service étant un service d'enfants, la récolte du sérum humain s'est heurtée aux plus grandes difficultés matérielles, et surtout à l'opposition des parents. Le sérum était récolté à partir du vingt-cinquième jour de la maladie, mis en ampoules scellées et utilisé dans les quinze jours suivants.

Les doses habituellement injectées étaient de 20 à 60 centimètres, néanmoins nous avons pu employer dans des cas graves des doses dépassant 100 centimètres cubes.

C'est surtout dans des formes hyperpyrétiques et dans les scarlatines graves et malignes qu'il fut administré. Ici encore, les résultats sont variables et inégaux. Dans 15 cas, la plupart avec complications précoces, les effets du sérum furent nuls ou inappréciables ; 2 cas de scarlatine maligne se terminèrent par la mort ; l'évolution de 13 autres cas n'a été en rien influencée par l'administration du sérum de convalescent.

13 malades tirèrent, par contre, un bénéfice incontestable de cette sérothérapie.

Nous avons observé que la température tombe brusquement aux environs de 37°, le délire disparaît, le pouls se ralentit, l'état général s'améliore remarquablement chez la plupart des malades (fig. 14 et 15).

Nous devons faire une mention toute spéciale de 7 cas traités antérieurement, sans succès, par le sérum Dick.

Il s'agit de formes malignes hypertoxiques, avec adynamie et collapsus, qui ne furent pas améliorées par l'injection de doses importantes de sérum Dick. Nous recourûmes alors au sérum de convalescent, dont l'administration fut suivie d'une chute prompte de la température et d'une sensible amélioration de l'état général des malades.

Quant aux complications, elles ne sont pas plus guéries ou prévenues par le sérum de convalescent que par le sérum Dick.

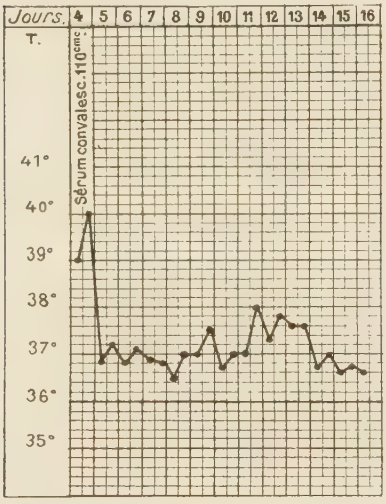


Fig. 14. — *Basile D...*, douze ans.

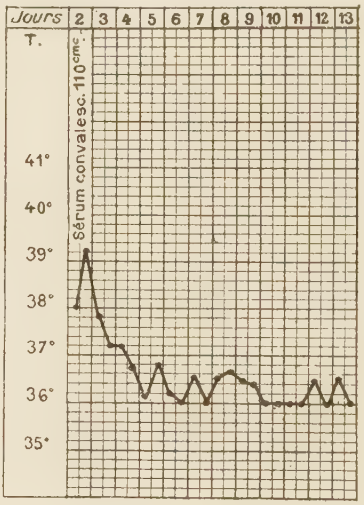


Fig. 15. — *Eugénie C....* cinq ans.

Nous notons ainsi dans nos observations : 1 otite suppurée, 1 angine pseudo-membraneuse, 3 adéno-phlegmons du cou, 1 néphrite.

Enfin, nous avons observé des éruptions sériques chez deux de nos malades.

TRAITEMENT PAR LE SÉRUM NORMAL DE CHEVAL

A titre de comparaison avec le sérum de Dick et le sérum de convalescent, il nous a paru intéressant d'essayer un sérum non spécifique, le sérum de cheval par exemple. On a pu pré-

tendre, en effet, que les sérums antiscarlatineux n'agissaient nullement par des anticorps spécifiques, mais que leur action était plutôt due à un choc protéinique banal.

Nous avons administré à trente malades atteints presque tous de formes hyperpyrétiques, soit du sérum normal de cheval, soit, à défaut de celui-ci, du sérum antidiphtérique. Les doses ont varié entre 60 et 150 centimètres cubes, injectées en une ou deux fois.

Chez un des malades ainsi traités (fig. 16), l'injection de sérum détermina le lendemain une chute de la température de 40° à 38°1, mais la température normale ne fut atteinte que le huitième jour, après plusieurs oscillations au-dessus de 38°.

Chez un autre malade, injecté le deuxième jour de la scarlatine, la température tomba le lendemain de 40° à 37°8, oscilla autour de 38° pendant cinq jours encore, au bout desquels la fièvre tomba au-dessous de 37°. Dans les deux cas, certains symptômes morbides, comme la céphalée, la tachycardie, le malaise, s'améliorèrent également, mais ces modifications étaient trop peu accusées pour qu'on pût les attribuer au sérum. Dans l'ensemble, les effets de la sérothérapie non spécifique dans la scarlatine sont nuls ou inappréciables.

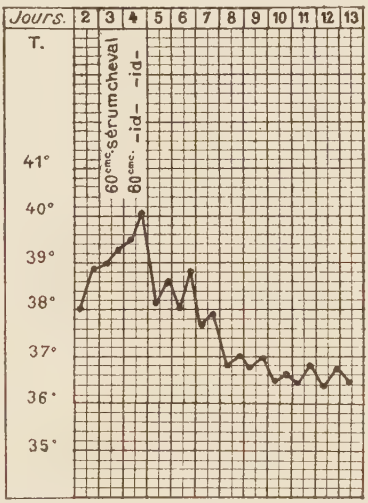


Fig. 16. — *Clotilde C...*, dix ans.

CONCLUSIONS

Tels sont, en résumé, les résultats de notre expérience en matière de sérothérapie antiscarlatineuse. Les effets du sérum de convalescent nous ont paru dans l'ensemble plus favorables que ceux du sérum Dick-Dochez. Mais les difficultés de se procurer du sérum de convalescent font de son emploi une méthode d'exception, réservée aux hôpitaux et à un nombre restreint de

cas. Les résultats sont aussi inconstants d'ailleurs, et cela tient vraisemblablement à la teneur très inégale en anticorps des échantillons provenant de malades différents.

Le sérum artificiel est sans doute le sérum de l'avenir, qui sera indubitablement celui obtenu par vaccination des chevaux, lorsque nous serons en possession d'un antigène réellement spécifique. Dans l'état actuel de sa préparation, il ne possède qu'une action partielle et inconstante. Il a été efficace dans 50 % des formes hyperpyrétiques, dans lesquelles il agit d'une manière parfois remarquable sur la fièvre et l'état général. Mais il n'a aucune action sur les complications; il ne guérit pas les complications précoces et ne permet pas de prévenir le syndrome infectieux tardif, cette « deuxième maladie » à laquelle est due dans une grande mesure la gravité de la scarlatine.

Par conséquent, on ne peut pas parler d'abréviation de la maladie, car sa phase critique ne se borne pas uniquement à la période fébrile du début, mais se prolonge jusqu'au trentième jour, date extrême à laquelle il est possible de voir survenir des complications.

D'autre part, dans les cas non compliqués, l'action du sérum n'est ni totale, ni constante. On pourrait incriminer — et on l'a fait — le mode de préparation du sérum, ce qui expliquerait pour certains les discordances dans les résultats obtenus par les divers observateurs. C'est là un argument qui ne nous paraît pas très valable, car même avec les échantillons d'une même origine les résultats sont également variables.

Ainsi, à Varsovie, le sérum préparé par l'Institut d'Hygiène de l'Etat a donné de très bons résultats à Chodzko (épidémie de 1925-1926), des résultats bien moins brillants à Ptotrowski qui, au cours d'une épidémie de 1927, compta 29 cas mortels sur 60 scarlatines malignes traitées par le sérum Dick.

Cette inconstance des résultats est peut-être le fait qui a le plus frappé la plupart des observateurs impartiaux. Un autre trait non moins caractéristique pour nous est l'incapacité du sérum d'amener la guérison complète. Il détermine une chute de la température au-dessous de 38°, mais l'apyrexie n'est ni complète, ni définitive.

Vu ces résultats inconstants et partiels, on ne peut s'empêcher de penser que le streptocoque de Dick est seul responsable de tout le tableau clinique de la scarlatine. Il ne semble être qu'un virus de sortie, d'infection secondaire, et c'est uniquement contre lui qu'agit le sérum. C'est peut-être là que réside l'explication de

la supériorité du sérum de convalescent, qui est en somme un sérum polyvalent.

Quoi qu'il en soit, au point de vue pratique, le sérum de Dick a fait suffisamment ses preuves pour entrer dans la pratique courante. Par son action parfois remarquable sur la fièvre et certaines manifestations toxiques du début, il est susceptible de rendre de grands services et constitue un progrès réel dans le traitement de la scarlatine.

A ce point de vue, l'expérience et l'impression clinique ont peut-être plus d'importance que les statistiques, dont la valeur nous paraît médiocre, car on ne sait que trop combien peuvent différer entre eux deux cas de scarlatine, ou même deux épidémies.

L'emploi du sérum est inutile dans les scarlatines bénignes et légères. Son injection n'a dans ces cas aucun effet appréciable; de plus, il expose inutilement aux accidents sériques. Ses véritables indications sont les formes hyperpyrétiques de la scarlatine. Il doit être également employé dans les formes graves et malignes, mais nous sommes d'avis de lui associer, autant que possible, dans ces cas, le sérum de convalescent toutes les fois que la fièvre ne baisse pas et que l'état général ne s'améliore pas nettement au bout de douze heures.

Enfin, comme il ne met pas à l'abri des complications, les scarlatineux traités doivent être étroitement surveillés durant leur convalescence et soumis au traitement hygiéno-diététique classique.

BIBLIOGRAPHIE

(Nous ne mentionnons que les travaux cités au cours de notre article.)

Chodzko : « Note au Comité de l'Office international d'Hygiène publique », octobre 1926; cité par Zoeller, in *Presse Médicale* du 26 mars 1927, p. 385 et suiv.

Cushing : « Results of Scarlet fever antitoxin » (*Journ. of the Canadian Med. Assoc.*, 1er août 1926, p. 936).

Husler (J.) : « Erfahrungen über das neue Scharlachserum beim Kinde » (*Münch. Med. Woch.*, 29 avril 1927, p. 707).

Todorovitsch : *Srpski Archiv za Selokupni Lekarstvo*, sept. 1926 ; analysé in *Presse Médicale*, 18 déc. 1926, p. 203.

Borman (F. von) : « Erfahrungen mit dem Scharlachserum der Marburger Behring-Werke » (*Deutsche Med. Woch.*, n° 53, 1927, p. 1169).

Skroski (A.) et collaborateurs : « Résultats du sérum antiscarlatineux du type mixte » (*Vracebnoe delo*, n° 14/15, 1927, p. 1048 ; analysé in *Zentralblatt für Kinderheilkunde*, vol. XXI, p. 500).

Sapiro (B.) : « Traitement de la scarlatine par le sérum antitoxique » (*Moskovski Medicininski Journ.*, n° 9, 1927, p. 21 ; analysé in *Zentralblatt f. Kinderheilk.*, vol. XXI, p. 671).

Scott (J.-A.) : « The serum treatment of scarlet fever » (*Lancet*, 1928, n° 3, p. 124).

Eley : (C.-R.) : « Scarlet fever antitoxin. Report of 465 cases » (*Amer. Journ. of dis. of children*, 1928, n° 1, p. 14).

Cahn (R.) : « Erfahrungen mit Scharlachheilserum » (*Klin. Wochen.*, 1928, n° 6, p. 248).

Dobrowski et Sobocinska : « Résultats de la sérothérapie antiscarlatineuse spécifique » (*Pedjatrja polska*, 1927, p. 233).

Gottsche (E.) : « Beitrag zur Behandlung des Scharlachs mit Behringserum » (*Munch med. Woch.*, 1928, p. 1455).

Banks (S.) et Mackenzie : *The Lancet*, 23 fév. 1929.

Piotrowski (K.) : « Traitement de la scarlatine avec du sérum spécifique » (*Pedjatrja polska*, 1927, n° 3).

SUR L'INVERSION DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE DANS L'INANITION

(Note préliminaire)

par

G. ZOTTA et C. IONESCU

(Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de médecine de Bucarest)

Au cours des recherches poursuivies en 1923 par l'un de nous sur la marche de l'infection avec divers trypanosomides chez les larves de *Galleria mellonella*, nous avons été frappés, à un moment donné, par des écarts insolites de la formule leucocytaire de nos larves, soit saines, soit infectées. Ces écarts consistaient dans une augmentation assez forte des micronucléocytes par rapport aux macronucléocytes. Ces écarts ne pouvaient pas être mis au compte des trypanosomes. Des recherches éliminatoires nous ont conduits à envisager l'action de la dénutrition ou même de l'inanition sur la formule leucocytaire.

Nous avons entrepris alors d'étudier ce phénomène pour soi-même. En collaboration avec M^me^ O. Bonciu, nous avons étudié les diverses constantes du sang et surtout la formule leucocytaire sous l'influence de l'inanition prolongée sur les larves de *Galleria mellonella*. Les résultats de ces expériences seront publiés dans un mémoire à part. Mais nous pouvons dire dès à présent que l'inanition prolongée provoque, chez les larves de *Galleria mellonella*, un véritable renversement de la formule leucocytaire (1).

(1) Formule leucocytaire normale moyenne à 22° C :

Proleucocytes	9 %	Pseudo-sphéruleuses pleines	2,6
Macronucléocytes	48,7 %	— vides	3,8
Micronucléocytes	32,9	Cellules à inclusion X	1,5
Oenocytoïdes	1,5		

Même formule chez les larves en inanition depuis trois ou quatre jours :

Proleucocytes	5 %	Pseudo-sphéruleuses pleines	1
Macronucléocytes	23	— vides	7
Micronucléocytes	64	Cellules à inclusion X	0
Oenocytoïdes	0		

Ce curieux processus peut subir une objection sérieuse. L'évolution assez rapide des larves vers la nymphose et la débâcle histolytique pourraient entrer en ligne de compte dans la modification des rapports quantitatifs réciproques des leucocytes entre eux. Dans ces conditions, nous avons essayé de nous documenter sur le même processus chez les mammifères et l'homme. Comme dans la littérature que nous avions à cette époque sur ce sujet nous n'avons trouvé que le seul article d'Arcaud et Billard (1911), et que la littérature russe nous manquait, nous avons entrepris d'étudier nous-mêmes l'action de l'inanition chez le cobaye. Une thèse partant de cette suggestion, faite par O. Sonia (Bucarest, 1925), sous la direction de M. le professeur J. Cantacuzène, a établi entre autres que, en effet, chez le cobaye en inanition, on assiste à une inversion de la formule leucocytaire.

Chez le cobaye normal, le nombre des leucocytes hyalins (lymphocytes, monocytes) et celui des granulocytes sont assez rapprochés l'un de l'autre. Aussi l'inversion de la formule leucocytaire à la fin de l'inanition n'est pas toujours trop régnante. C'est ce qui nous a menés à choisir un autre animal se prêtant mieux, à ce point de vue, à notre but. Nous en avons trouvé un bon sujet d'expériences dans la souris blanche.

Les expériences que nous avons poursuivies chez cet animal ont établi nettement le fait de l'inversion de la formule leucocytaire sous l'influence de l'inanition.

Nous donnons ici les protocoles de nos expériences et l'ensemble des résultats immédiats. Nous nous gardons bien d'en donner aucune interprétation, en espérant que les hématologistes y trouveront des documents intéressants pour des considérations théoriques. Tout récemment, Berri et Weinberg (1927) ont publié un excellent mémoire d'ensemble sur le comportement du sang pendant l'inanition volontaire chez l'homme. Leurs considérations théoriques, ainsi que la vaste littérature qu'ils ont rassemblée, font ressortir la nécessité qu'il y a de mettre à une étude systématique la morphologie et la physiologie du sang pendant l'inanition, comme problème général de l'hématologie. A ce point de vue, nos observations chez la souris pourraient donner quelques renseignements utiles.

*
**

Nous avons travaillé sur des animaux adultes, provenant des élevages du laboratoire. Les animaux étaient soumis à l'inanition

totale alimentaire et hydrique. Dans ces conditions, les souris ne vivent pas, en général, plus de trois jours. La formule leucocytaire était établie sur le sang de la queue, pris chaque jour à 3 heures de l'après-midi. Après quelques expériences de début, pour bien établir la résistance moyenne des animaux, nous avons alterné, chez le même individu, des périodes d'inanition et de nourriture normale. La numération des hématies et des leucocytes a été faite au compte-globules Thoma-Zeiss.

Les frottis de sang ont été colorés au May-Grünwald-Giemsa. La formule leucocytaire était établie sur 500 éléments (lymphocytes, monocytes, neutrophiles, éosinophiles, basophiles). Tous les leucocytes étaient répartis en deux groupes : *hyalins* et *granulocytes*. A ce point de vue, la souris est caractérisée par la prédominance des leucocytes hyalins, à l'état normal : $\frac{\text{hyalins}}{\text{granulocytes}} > 1$.

EXPÉRIENCE N° 1 (6).

On fait la formule leucocytaire chez une souris adulte ayant suivi un régime normal (avoine et pain mouillé dans du lait).

Le sang provenait du bout de la queue. Immédiatement après la prise de sang, la souris est mise à l'inanition totale. Elle vit pendant deux jours (17 et 18 janvier 1928) et meurt pendant la nuit du 18 janvier.

Voici les chiffres obtenus (tableau I) :

TABLEAU I

	NORMAL	INANITION	
	16-1-1928	17-1-1928	18-1-1928
Lymphocytes	8,6	9,75	7,2
Monocytes	65,8	57,50	54,0
Neutrophiles	25,2	32	38,2
Eosinophiles	0,4	0,5	0,4
Basophiles	0	0,25	0,2
Hyalins	74,4	67,25	61,2
Granulocytes	25,6	32,75	38,8

La numération a été faite sur 500 éléments.

EXPÉRIENCE N° 2 (7).

Mêmes conditions que dans l'expérience 1.
Numération sur 500 éléments.

TABLEAU II

	FORMULE NORMALE	FORMULE DANS L'INANITION	
	19-1-1928	20-1-1928	21-1-1928
Lymphocytes	4,8	4,4	6,6
Monocytes	78,4	42,8	28
Neutrophiles	16,2	52,8	64,4
Eosinophiles	0,4	0	0,8
Basophiles	0,2	0	0.2
Hyalins	83,2	47,2	34,6
Granulocytes	16,8	52,8	65,1

EXPÉRIENCE N° 3 (12).

Mêmes conditions que dans l'expérience 1.
Numération sur 500 éléments.

TABLEAU III

	NORMAL	INANITION	
	13-2-1928	14-2-1928	15-11-1928
Lymphocytes	3,67	8.46	8,4
Monocytes	75,16	53.46	34,2
Neutrophiles	20.50	37,5	57
Eosinophiles	0.50	0,58	0,4
Basophiles	0,17	0	0
Hyalins	78,83	61,92	42,6
Granulocytes	21,17	38,08	57,4

Observation. — Le 15 novembre, après la prise de sang, à 15 heures, on donne à manger à la souris du pain mouillé dans de l'eau. Après certaines difficultés, elle goutte un peu de pain. Vers le soir, elle semble s'être un peu remise. Mais le lendemain on la trouve morte. A l'autopsie, on trouve :

Dans *la cavité thoracique*, rien à remarquer. Peu de liquide dans la cavité péritonéale. L'estomac rempli par les aliments ingérés. Pas de traces d'aliments dans l'intestin.

La muqueuse intestinale présente de multiples hémorragies (1). Pas de

(1) L'hyperémie de l'intestin est un phénomène constant chez toutes les souris inanitiées.

parasites intestinaux. Bord inférieur du foie de couleur foncée. Rate, reins, capsules surrénales : rien à remarquer. On fixe des fragments de l'intestin, du foie et la rate entière.

EXPÉRIENCE N° 4 (29).

Mêmes conditions que plus haut.

TABLEAU IV

	NORMAL	INANITION		
	9-4-1929	10-4-1929	11-4-1929	12-4-1929
Lymphocytes	2	2	1	2
Monocytes	81	66	39	27
Neutrophiles	16	31	60	71
Eosinophiles	1	1	0	0
Mastzellen	0	0	0	0
Hyalins	83	68	40	29
Granulocytes	17	32	60	71

La souris meurt dans la nuit suivant le dernier jour d'inanition.

EXPÉRIENCE N° 5 (23).

TABLEAU V

	NORMAL	INANITION		
	25-6-1928	26-6-1928	27-6-1928	28-6-1928
Lymphocytes	2	2	2,5	1
Monocytes	65,66	46	39	32,5
Neutrophiles	31.66	51,33	58	66
Eosinophiles	0,66	0,66	0,5	0,5
Mastzellen	0	0	0	0
Hyalins	67,66	48	41,5	33,5
Granulocytes	32,32	51,99	58,5	66,5
Hématies	8.830.000	9.770.000	10.920.000	11 630.000
Leucocytes	9.200	10.200	10.800	9.500
Poids	23,2 gr.	19,5 gr.	17 gr.	15 gr.

TABLEAU N° VI

	NORMAL						INANITION		
	26-3-1928	27-3-1928	28-3 1928	29-3-1928	30-3-1928	31-3-1928	1-4-1928	2-4-1928	3-4-1928
Lymphocytes	1	2,28	2,2	1,4	2,75	2	2,2	2	2
Monocytes	78	72	70	69,4	78.5	76	63,4	35,33	24
Neutrophiles	21	25,71	27.8	29,2	18,75	22	34.4	62.66	74
Eosinophiles	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Basophiles	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyalins	79	74,28	72,2	70.8	81,25	78	65,6	37,33	26
Granulocytes	21	25,71	27.8	29,2	18,75	22	34,4	62.66	74
Hématies	—		—	—	—	9.120.000	8.100.000	11.390.000	11.400.000
Leucocytes	—	—	—	—	—	8.200	8.800	8.000	10.000

EXPÉRIENCE N° 6 (19).

TRACÉ n° 6.

Même expérience. Formule leucocytaire faite sur l'animal normal pendant six jours consécutifs avant l'inanition. La souris supporte pendant trois jours le jeûne total.

A la fin du troisième jour, on offre à la souris du pain mouillé à l'eau.

Elle ne se nourrit pas et meurt à 19 heures du même jour. (Voir tableau VI et tracé n° 6.)

EXPÉRIENCE N° 7 (14).

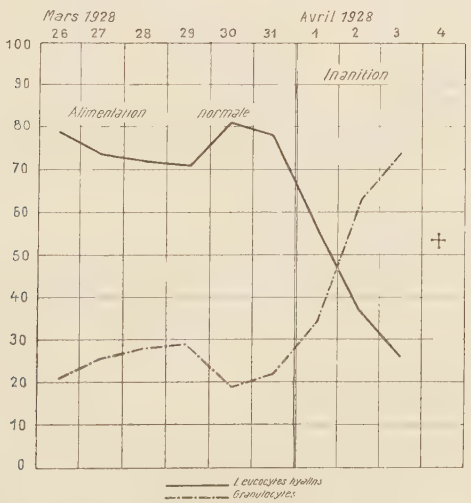
Manipulations comme dans les expériences précédentes. Le deuxième jour de l'inanition, après la prise de sang, la souris reçoit à manger. Elle vit encore un jour où on peut lui faire encore la formule leucocytaire. Elle meurt la nuit suivante.

Tous les quatre jours pendant l'expérience, on a fait aussi la numération des hématies et des leucocytes.

TABLEAU N° VII

	NORMAL	INANITION		NOURRI	
	27-2-1928	28 2-1928	29-2-1928	1-3-192	2-3-1928
Lymphocytes.....	4	6	2,4	6,5	
Monocytes.....	74,2	68	39,8	34	
Neutrophiles	21,8	25,66	57,8	57,5	
Eosinophiles	0	0,33	0	0	
Basophiles	0	0	0	0	
Hyalins	78,2	74	42,2	42,5	
Granulocytes.....	21,8	25,99	57,8	57,5	
Hématies.....	9.860.000	9.800.000	8.750.000	8.850.000	
Leucocytes.....	8.500	7.800	8.000	8.500	

Tracé N°6



EXPÉRIENCE N° 8 (15).

Même expérience qu'au n° 5. La souris vit deux jours après la cessation de l'inanition.

TABLEAU N° VIII

	NORMAL	INANITION		NOURRI		
	29-2-1928	1-3-1928	2-3-1928	3-3-1928	4-3-1928	5-3-1928
Lymphocytes ...	2	5,6	14,66	3,75	2,2	
Monocytes	86,25	66,4	34,32	32,25	35,2	
Neutrophiles....	11,5	27,8	51	64	62,6	
Eosinophiles....	0,25	0	0	0	0	
Basophiles	0	0,2	0	0	0	
Hyalins	88,25	72	48,99	36	37,4	
Granulocytes....	11,75	28	51	64	62,6	
Hématies.....	6.500 000	7.630.000	6.690.000	6.720.000	7.100.000	
Leucocytes.....	6.400	7.000	5.800	6.400.000	7.200	

La formule leucocytaire est renversée le deuxième jour de l'inanition. Le processus contiuue à s'accentuer dans le même sens le jour suivant, malgré le régime normal de nutrition. Légère tendance vers le rétablissement le second jour de régime normal, interrompue par la mort.

EXPÉRIENCE N° 9 (16). — Tracé n° 9.

Même expérience qu'au n° 6, poussée un peu plus loin. Après la prise de sang le 6 mars 1928, la souris est soumise à l'inanition pendant deux jours (7 et 8 mars 1928). Régime normal depuis le 9-20 mars 1928. La formule leucocytaire est renversée le 8 mars. Ce renversement s'accentue fortement les premiers deux jours de régime normal, puis la formule commence à revenir vers la normale. Entre le 14-19 mars 1928, la souris continue le régime normal de nutrition, sans que l'on continue à faire la formule leucocytaire. Le 20 mars, soit douze jours après la cessation de l'inanition, la formule leucocytaire est complètement revenue à la normale. A ce moment, la souris est de nouveau soumise à l'inanition : elle vit deux jours et la formule tend de nouveau vers l'inversion. La souris meurt pendant la nuit. (Voir tableau IX et tracé 9.)

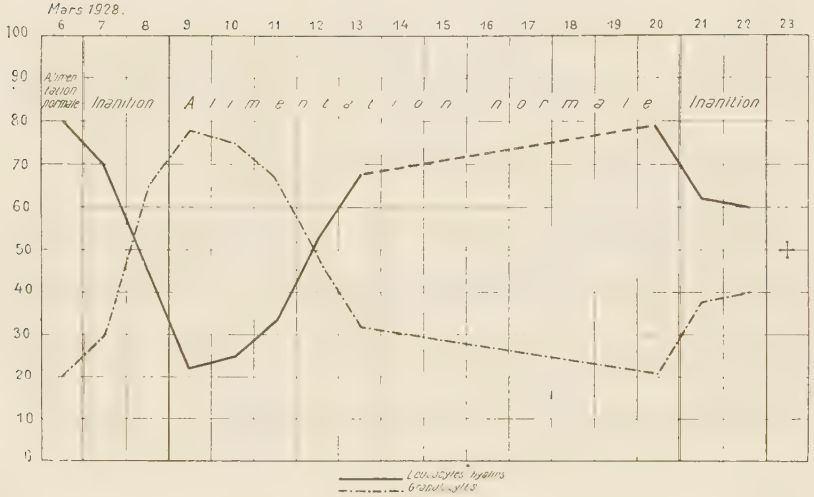
TABLEAU N° IX

	NORMAL	INANITION		NOURRIE				
	6-3-1928	7-3-1928	8-3-1928	9-3-1928	10-3-1928	11-3-1928	12-3-1928	13-3-1928
Lymphocytes ...	4,8	6,2	10,2	46	3	5,2	6,43	5
Monocytes	75.4	63,4	34,8	17	22	27,6	46,44	63
Neutrophiles	19,4	30.4	55	78,4	75	67,2	47,13	32
Eosinophiles	0,4	0	0	0	0	0	0	0
Basophiles	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyalins	80,2	69,6	45	21,6	25	32,8	52,87	68
Granulocytes	19,8	30,4	55	78,4	75	67.2	47,13	32
Hématies.....	10.336.000	9.450.000	9.852.000	9.648.000	8.660.000	9.160.000	8.810.000	8.530.000
Leucocytes.....	7.800	4.500	7.800	9.200	8.400	8.200	8.800	8.200

Alimentation normale
Formule leucocytaire interrompue

NORMAL	INANITION	
20-3-1928	21-3-1928	22-3-1928
2,2	2,2	1,6
77	59.6	58.4
20,8	38.2	40
0	0	0
0	0	0
79,2	61,8	60
20,8	38,2	40
11.010.000	11.910.000	11.290.000
13.600	14.800	15.000

TRACE Nº 9


Mars 1928.
6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
Alimentation normale
Inanition
A l i m e n t a t i o n n o r m a l e
Inanition
Leucocytes hyalins
Granulocytes

EXPÉRIENCE Nº 10 (18). — TRACÉ nº 10.

La souris est soumise au régime normal de nutrition pendant six jours consécutifs (26-31 mars 1928), en ayant soin de faire la formule leucocytaire chaque jour. Le 31 mars 1928, après la prise de sang, elle est soumise à l'inanition totale, qu'elle supporte pendant trois jours (1-2-3 avril 1928) ; à partir du 4 avril 1928, elle revient au régime normal pendant quatre jours (4-7 avril 1928).

Entre le 8-10 avril 1928, nouveau jeûne absolu.

Entre le 11 avril 1928, 31 mai 1928, elle reprend le régime normal (les formules leucocytaires sont faites seulement entre le 25-31 mai 1928).

Entre le 1-3 juin 1928, nouveau jeûne. La souris meurt pendant la nuit du 3-4 juin 1928. (Voir tableau X et tracé 10.)

Grâce à la résistance de la souris, l'expérience a pu durer soixante-dix jours. L'animal a pu subir trois périodes de jeûne absolu, séparés par de longs intervalles à régime normal où la formule leucocytaire revenait chaque fois à sa valeur primitive.

En effet, au début de l'expérience, pendant les six jours de régime normal, le rapport $\frac{\text{hyalins}}{\text{granulocytes}}$ s'est maintenu entre : $\frac{66\text{-}75.8}{26\text{-}34}$.

A la fin de la première période de jeûne, ce rapport est totalement renversé : $\frac{\text{H}}{\text{Gr.}} = \frac{22.6}{77.4}$.

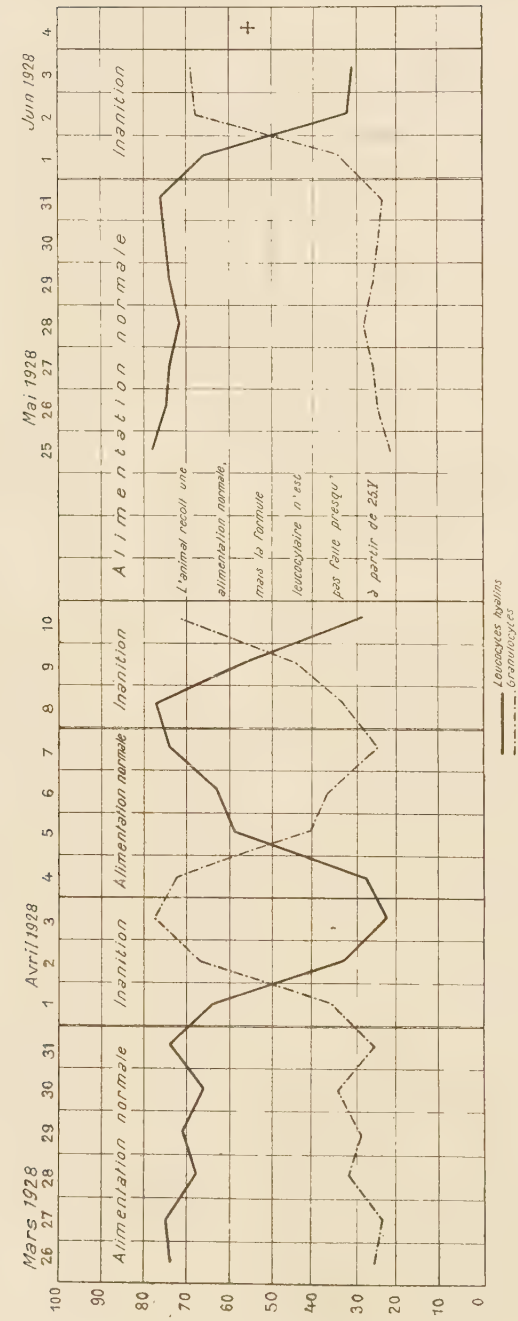
Pendant les quatre jours suivants de régime normal, les deux catégories de leucocytes reviennent progressivement à leur valeur habituelle, tellement que, au quatrième jour, le rapport $\frac{\text{H}}{\text{Gr.}}$ a reconquis sa valeur initiale : $\frac{74.4}{25.6}$.

TABLEAU N° X

	NORMALE						INANITION			NOURRIE			
	26-3-1928	27-3-1928	28-3-1928	29-3-1928	30-3-1928	31-3-1928	1-4-1928	2-4-1928	3-4-1928	4-4-1928	5-4-1928	6-4-1928	7-4-1928
Lymphocytes	2	2	2	2	2,8	1,25	3	2,4	1,4	1	1,6	1	1,4
Monocytes...	71,75	73,8	66,2	68,6	63,2	72,5	61	31	21,2	27	57,8	62	73
Neutrophiles.	25,75	23,6	31,8	29,4	34	26	36	66,6	77,4	72	40,6	37	25,6
Eosinophiles.	0,5	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Basophiles...	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyalins.....	75,75	75,8	68,2	70,6	66	73,75	64	33,4	22,6	28	59 4	63	74,4
Granulocytes	26,25	24,2	31,8	29,4	34	26	36	66,6	77,4	72	40,6	37	25 6
Hématies	—	—	—	—	—	8.980.000	8.360.000	10.920.000	10 980.000	11.800.000	7.280.000	8.620.000	7.000.000
Leucocytes ..	—	—	—	—	—	8.000	10.800	9.800	9.400	13.800	14.400	10.200	7.700

	INANITION			Interrompu	NOURRIE						INANITION		
	8-4-1928	9-4-1928	10-4-1928		25-5-1928	26-5-1928	27-5-1928	28-5-1928	29-5-1928	30-5-1928	31-5-1928	1-6-1928	2-6-1928	3-6-1928
Lymphoc.	2	1	1		2	3	5	4	2	1	2	3	3,5	1
Monocytes	65,0	55,0	28,0		76,0	72,0	69,0	67,8	72,0	74,0	74,0	63,0	28,5	30,0
Neutroph.	33,0	44,0	71,0		22,0	24,0	24,5	27,6	24,0	25,0	24,0	34,0	68,0	68,0
Eosinoph.	0	0	0		0	1	1	0,4	2,0	0	0	0	0	1,0
Basoph...	0	0	0		0	0	0,5	0 2	0	0	0	0	0	0
Hyalins ..	67,0	56,0	29,0		78 0	75.0	74,0	71,8	74,0	75,0	76.0	66,0	32,0	31.0
Granuloc.	33,0	44,0	71,0		22,0	25,0	26,0	28,2	26,0	25,0	24,0	34,0	68,0	69,0
Hématies.	7.420.000	8.470.000	9.540.000		—	—	—	—	—	7.700.000	9.320.000	9.540.000	9.320.000	9.100.000
Leucocyt.	8.800	7.200	12.000		—	—	—	—	—	14.000	15.200	15.600	13.400	13.600

TRACÉ N°10


Mars 1928
Avril 1928
Mai 1928
Juin 1928
Alimentation normale
Inanition
Alimentation normale
Inanition
Alimentation normale
Inanition
L'animal reçoit une alimentation normale, mais la formule leucocytaire n'est pas faite presque à partir de 25 I
Leucocytes hyalins
Granulocytes

La seconde phase d'inanition reproduit encore une fois le renversement de ce rapport : $\frac{H}{Gr.} = \frac{29}{71}$.

Pendant la longue durée de régime normal du 11 avril 1928-31 mai 1928, la formule, revenue à la valeur primitive, se maintient avec de petites oscillations autour de la normale : $\frac{71.8\text{-}78}{22\text{-}28.2}$, pour se renverser encore une fois à la fin de la troisième période d'inanition : $\frac{H}{Gr.} = \frac{31}{69}$.

EXPÉRIENCE N° 11 (21). — TRACÉ n° 11.

Cette expérience répète la précédente. Entre le 26 mars-1er juin 1928, on réussit à faire subir à la même souris deux périodes d'inanition de trois jours chacune, séparées par de longs intervalles de nourriture normale. (Voir tableau XI et tracé 11).

CONCLUSIONS

Les conclusions immédiates que l'on pourrait tirer de ces expériences sont :

1° La souris blanche soumise à l'inanition complète peut vivre en moyenne trois jours.

2° L'inanition totale, alimentaire et hydrique, détermine chez la souris un renversement complet du rapport numérique entre les leucocytes hyalins et les granulocytes.

3° Chez les souris mises, après l'inanition, au régime alimentaire normal, la formule leucocytaire, une fois renversée, se maintient encore dans cet état pendant un à deux jours, puis revient insensiblement vers la normale les jours suivants. En général, la formule leucocytaire redevient normale en quatre à cinq jours en moyenne.

4° Dans les conditions favorables, on peut provoquer le renversement et le rétablissement de la formule leucocytaire plusieurs fois chez le même animal, en faisant alterner des périodes d'inanition et l'alimentation normale à des intervalles convenables.

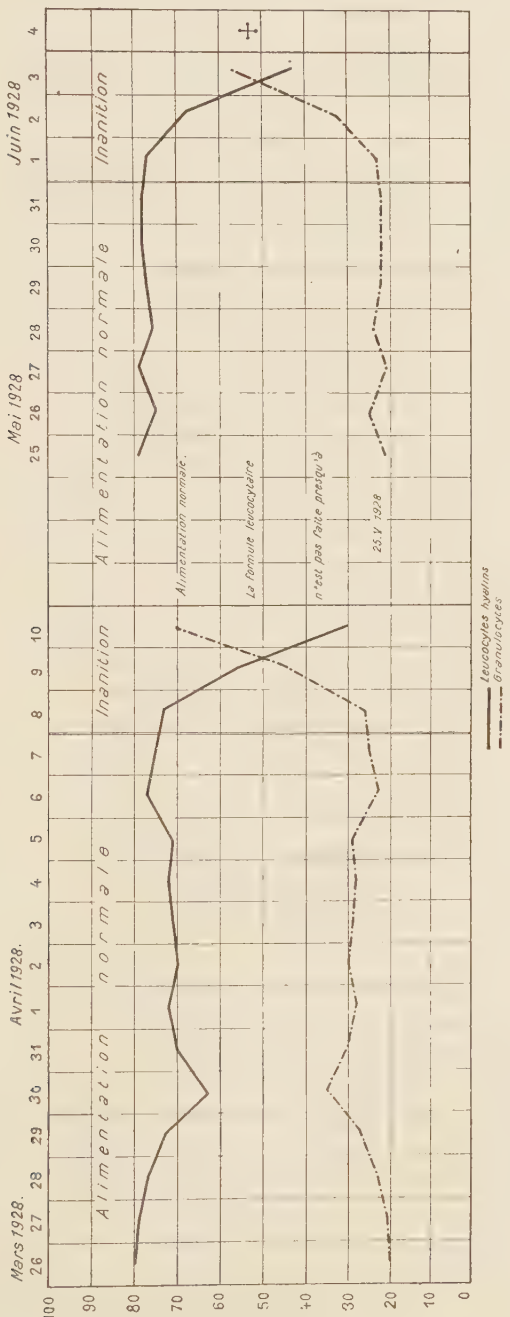
TABLEAU N° XI

	NORMAL												
	26-3-1928	27-3-1928	28-3-1928	29-3-1928	30-3-1928	31-3-1928	1-4-1928	2-4-1928	3-4-1928	4-4-1928	5-4-1928	6-4-1928	7-4-1928
Lymphocytes..	2.2	3,0	1,6	1,6	2,0	1,0	1,2	1,6	1,5	1,0	2,0	1,0	3,0
Monocytes.....	77,4	75,8	75,8	71,0	61,4	68,2	71,0	68,2	69,8	71,0	69,0	76,0	72,0
Neutrophiles ..	20,4	21,2	22,6	27,4	36,6	30,2	27,8	30,2	28,7	28,0	29,0	23.0	25,0
Eosinophiles ..	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Basophiles.....	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyalins.....	79,6	78,8	77,4	72,6	63,4	69,8	72,2	69,8	71,3	72,0	71,0	77,0	75,0
Granulocytes ..	20,4	21,2	22,6	27,4	36 6	30.2	27,8	30,2	28,7	28,0	29,0	23.0	25.0
Hématies	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8.100.000
Leucocytes	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6.200

	INANITION				NORMAL							INANITION		
	8-4-1928	9-4-1928	10-4-1928		25-5-1928	26-5-1928	27-5-1928	28-5-1928	29-5-1928	30-5-1928	31-5-1928	1-6-1928	2-6-1928	3-6-1928
Lymphcc.	3,0	1,0	2,0	★	1 4	3,0	2,0	2,66	3,33	1,0	2,0	2,0	1,0	2,0
Monocytes	70,66	55,0	28,0	★	77,6	72 0	77,0	73,33	73,66	77,0	76,0	74,66	67,0	41.0
Neutroph.	26,33	44,0	70,0	★	21,0	24,0	20,0	24,0	23,0	22,0	21,0	23,33	31,0	57.0
Eosinoph.	0	0	0	★	0	1.0	1,0	0	0	0	0	0	1,0	0
Basoph...	0	0	0	★	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyalins ..	73,66	56,0	30,0		79,0	75,0	79.0	75,99	76,99	78,0	78,0	76,66	68,0	43,0
Granuloc.	26.33	44.0	70,0		21,0	25,0	21,0	24,0	23.0	22,0	22,0	23,33	32.0	57,0
Hématies.	8.740.000	8.470.000	11.060 000		—	—	—	—	—	9.320.000	8.790.000	9.040.000	9.310.000	9.060.000
Leuco.....	9.400	7.200	10.000		—	—	—	—	—	15.200	13.500	11.800	11.000	8.700

★ ★ ★ ★ **L'expérience interrompue. — L'animal est au régime normal.**

TRACÉ N°11


Mars 1928.
Avril 1928.
Mai 1928
Juin 1928
Alimentation normale
Inanition
Alimentation normale
Inanition
Alimentation normale.
La formule leucocytaire
n'est pas faite pendant
25.V.1928
Leucocytes hyalins
Granulocytes

5° En dehors des lésions bien connues des organes lymphoïdes dans l'inanition, on doit aussi attirer l'attention sur l'hyperhémie plus ou moins accentuée, mais toujours constante, de l'intestin grêle.

BIBLIOGRAPHIE

ARCAUD (D.) et BILLARD (G.). — « Inversion de la formule leucocytaire sous l'influence de l'inanition » (*C. R. Soc Biol.*), t. 70, I, 1911, p. 746.

SONEA (O.). — *Cercetări asupra Modificărilor Elementelor sirngelui*, etc..., *la Cobai supusi Inanitiunii*, thèse Faculté de médecine, Bucarest, 1925.

WEICKSELL. — Stoffwechsel im Hunger » (*Deutsche med. Wochenschrift*), 1926, p. 1839.

BERRI (P.) et WEINBERGER (M.). — « Contributo allo studio del comportamento degli elementi morfologici del sangue umano nel corso del dignuino prolongato » (Excellent travail de mise au point, avec vaste bibliographie). *Haematologica*, vol. VIII, 1927, p. 407.

RECHERCHES SUR LES SUBSTANCES SOLUBLES SPÉCIFIQUES (RESIDUAL ANTIGENS) DE LA BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE

par

D. COMBIESCO, E. SORU et S. STAMATESCO

(Travail du Laboratoire de médecine expérimentale et de l'Institut de Sérologie de Bucarest)

L'étude des propriétés antigéniques des cellules bactériennes et des réactions antigène-anticorps ont donné naissance, dans ce dernier temps, à de nombreuses recherches, inspirées dans la plus grande partie par les travaux de l'école américaine, représentée soit par l'Institut Rockefeller, de New-York, soit par l'enseignement médical de la Faculté de médecine de Boston (Zinsser et ses collaborateurs).

La définition classique des antigènes reconnaissait aux substances antigéniques deux caractéristiques principales :

1° Les antigènes sont des substances qui, introduites dans les tissus ou dans le torrent circulatoire d'un organisme, sont capables de stimuler la production de substances nouvelles : des anticorps;

2° Avec ces anticorps, les substances antigéniques réagissent spécifiquement.

Au point de vue chimique, les substances qui remplissaient les conditions de la définition classique rentraient dans le groupe des substances albuminoïdes.

Obermeyer et Pick (1), Landsteiner et ses collaborateurs, ont montré que les sérums immuns obtenus avec certaines substances albuminoïdes modifiées réagissaient *in vitro* non seulement avec ces antigènes, mais aussi avec leurs produits de composition moléculaire inférieure, dérivés de ces antigènes. Et alors s'est imposée la nécessité de différencier les substances antigéniques en les groupant dans deux classes. La première catégorie comprend les

substances antigéniques qui correspondent à la définition classique et qui ont été nommées antigènes complets. La deuxième catégorie, par opposition, a reçu le nom d'antigènes incomplets. Les antigènes incomplets sont caractérisés par le fait qu'ils réagissent spécifiquement avec les anticorps, mais ne sont pas en état de provoquer la formation de ces anticorps *in vivo*. Ces substances antigéniques incomplètes ont été nommées par Landsteiner des *haptènes*.

Du groupe des haptènes fait partie également la substance soluble dans l'alcool, qui constitue la portion spécifique qui réagit avec les anticorps dans l'antigène hétérogénétique de Forssman.

De même, du groupe des haptènes font partie les substances solubles spécifiques de nature hydrocarbonée, extraites des cellules microbiennes par les savants américains.

On a décrit, il est vrai, il y a longtemps, des substances de nature hydrocarbonée (des gommes) qui existent dans les cellules bactériennes ou qui sont des produits du métabolisme normal des bactéries. Et, à ce point de vue, le travail de Buchanan (2) sur le *Bacillus radicicola* est très important, tant par l'étude chimique des substances gommeuses extraites que par la bibliographie de cette question.

Ainsi nous trouvons mentionné dans ce travail que la substance obtenue précipite dans l'alcool 60 %, ne donne pas une réaction positive avec le réactif de Millon, ne donne pas la réaction du biuret, la réaction xantoprotéique est également négative. Elle ne contient pas de l'azote organique combiné (la réaction bleu de Prusse est négative). Elle ne réduit pas la liqueur de Fehling. Chauffée une heure à l'autoclave à une pression d'une atmosphère avec de l'acide sulfurique (2 %), cette substance s'hydrolyse et la liqueur de Fehling est réduite. Elle ne dialyse que difficilement.

Des substances identiques ont été extraites antérieurement par Schmidt-Muhlheim (1883), Beyernick (1890), Macé (1897), Scheiber, Van Tieghem, etc., du *Streptococcus mezenteroïdes*, du *Micrococcus viscosus*, du *Micrococcus gelatigenous*, etc.

Mais on ne rencontre nulle part, dans ces travaux, l'étude de ces substances de nature hydrocarbonée en rapport avec les phénomènes d'immunité.

Pick (3) a constaté l'existence, dans les cultures de fièvre typhoïde, d'une substance soluble dans l'eau, résistante aux ferments protéolytiques (pepsine, trypsine), qui n'est pas détruite par l'ébullition et qui ne présente plus les réactions caractéris-

tiques des substances protéiques. Cette substance est spécifiquement précipitée par le sérum antityphique, mais, inoculée aux animaux, elle ne provoque pas la formation des anticorps. Pick donc a décrit pour la première fois les réactions d'immunité obtenues avec un produit microbien qui ne présente plus les caractères des substances albuminoïdes. Quoique la nature chimique de cet extrait n'a pas été établie, on peut supposer que la substance isolée par Pick est identique aux haptènes de nature hydrocarbonée décrites ultérieurement par les auteurs américains.

Dochez et Avery (4), étudiant le pneumocoque, ont constaté que ce microbe forme dans les premières heures de multiplication une substance hydrosoluble qui diffuse dans le milieu *in vitro*. Cette substance est présente quand les micro-organismes sont en pleine multiplication, c'est-à-dire quand les cellules microbiennes ne souffrent pas le processus de désintégration. Ce produit présenterait une expulsion de la substance bactérienne par le microbe vivant. Dans les infections humaines et animales, on trouve cette substance dès les premières heures dans le sang circulant, d'où elle passe dans l'urine. La réaction de précipitation spécifique dans l'urine a une certaine importance diagnostique.

L'extrait obtenu des cultures bactériennes et de l'urine au cours de l'infection n'est pas détruit par l'ébullition, par la précipitation par l'alcool, l'acétone ou l'éther ou par la digestion trypsinique. Il ne dialyse pas et donne une précipitation intense en présence du sérum immun spécifique.

Zinsser (5), en 1921, a extrait du bacille tuberculeux une substance similaire à celle obtenue par Dochez et Avery du pneumocoque. Et, en 1923, en collaboration avec Parker (6), il a trouvé les mêmes substances dans les extraits de pneumocoques, de staphylocoques, de bacilles typhiques.

Ces substances, comme celles isolées par Dochez et Avery, étaient précipitées des solutions aqueuses par l'alcool ; le précipité était soluble dans l'eau, termostabile, et gardait les propriétés spécifiques. Zinsser leur a donné le nom de *residue antigens*. Toutes les tentatives faites avec ces *residue antigens* pour provoquer la formation des anticorps en les injectant aux animaux ont donné des résultats négatifs.

Des substances identiques ont été décrites dans toutes les bactéries étudiées à ce point de vue. Avec le perfectionnement de la technique, on est arrivé à éliminer de ces extraits toute trace de substance protéinique décelable par les procédés chimiques con-

nus, et à montrer que ce produit, ayant les propriétés spécifiques, est constitué dans la plus grande partie ou en totalité par un polysaccharide.

Heidelberger et Avery (7) ont fait l'étude chimique détaillée de l'extrait obtenu du pneumocoque ; ils ont établi que cette substance est un polysaccharide, ne réduit la liqueur de Fehling qu'après avoir souffert l'hydrolyse, qu'elle donne après l'hydrolyse 79 % de sucre réducteur.

Cette substance a été nommée S-substance (substance soluble) ou C-substance. On a isolé trois C-substances des trois types de pneumocoques. Ces trois C-substances sont différentes au point de vue sérologique. Elles sont « type-spécifiques ». A l'analyse chimique, faite par Heidelberger, Goebel et Avery (8), on a trouvé que ces trois C-substances peuvent aussi être différenciées par les propriétés chimiques : complètement privées de substances albuminoïdes, le contenu en substances réductrices après l'hydrolyse est différent.

L'extrait du type I de pneumocoque contient encore 5 % d'azote ; les extraits du type II et du type III n'en contiennent plus. Le polysaccharide provenant du type I possède un pouvoir de rotation dextrogyre; celui du type II est dextrogyre aussi, celui du type III est lévogyre.

Heidelberger, Goebel et Avery (9), Mueller, Smith et Litarczek (10) ont isolé du pneumo-bacille de Friedlander une substance soluble spécifique avec des propriétés identiques.

Une structure antigénique similaire, avec les caractères de spécificité de souche, a été décrite pour le méningocoque par Przesmycki (11), pour le streptocoque viridans par Hitchcock (12) et par R. Lancefield (13).

Dans le cas des streptocoques hémolytiques, la C-substance présente des réactions spécifiques de groupe et pas de type, en opposition avec ce qui se passe avec les pneumocoques (Lancefield [R.]) (14).

Happold (15), Ecker et Rimington (16), P. Bruce White (17), Casper (18), Heidelberger, Schwarzmann et Cohn (19), et surtout Furth et Landsteiner (20), ont obtenu des résultats intéressants par l'analyse chimique des antigènes des bacilles du groupe typho-coli. La C-substance isolée de ces bacilles, privée de substances albuminoïdes, est de nature hydrocarbonée et réagit dans les réactions d'immunité comme une haptène.

Tomcsik (21) a isolé des bactéridies charbonneuses une C-substance qui donnait des réactions spécifiques. Les recherches de cet

auteur sont une contribution importante pour l'étude du mécanisme de la thermo-précipito-réaction d'Ascoli.

Le travail de Tomcsik a été confirmé par Schockaert (22). Cet auteur a isolé des organes des animaux morts d'infection charbonneuse, et des cultures des bacilles anthracis, des extraits privés de substances protéiniques et lipoïdiques et qui donnent une précipitation nette en présence du sérum spécifique. La portion protéinique des extraits d'Ascoli, qui donne la réaction du biuret, ne donne dans les mêmes conditions pas le moindre précipité. Les expériences de Schockaert montrent une concordance parfaite entre la thermo-précipito-réaction d'Ascoli et la précipitation avec l'extrait hydrocarboné de la bactéridie charbonneuse. Schockaert a trouvé cette substance dans l'urine des lapins morts par septicémie charbonneuse.

Schockaert (23) n'obtient pas par l'hydrolyse de cette substance des produits réducteurs.

D'après Schockaert (24), les extraits d'organes charbonneux et et de cultures de bacilles charbonneux, privés de protéines et qui contiennent la substance soluble spécifique, possèdent des propriétés agressives. Ces substances sont différentes des agressines de Bail.

Il résulte des travaux de Schockaert que la C-substance isolée de la bactéridie charbonneuse présente quelques particularités que nous ne rencontrons pas chez les autres C-substances extraites des autres microbes. Ces particularités sont : 1° cette substance ne donne pas par hydrolyse des substances réductrices ; 2° elle a des propriétés agressives, et 3° elle semble provoquer un certain degré d'immunité ; donc elle apparaît avoir un pouvoir antigénique très faible.

Nous avons fait aussi des recherches sur cette question, et ce sont les résultats obtenus que nous voulons exposer dans ce travail.

II

La technique dont nous nous sommes servis pour isoler la substance soluble spécifique de la bactéridie charbonneuse a été décrite par P. Bruce White, dans son travail publié dans le *Journal of Pathology and Bacteriology,* 1929, XXXII, 85.

Des cultures de vingt-quatre à quarante-huit heures de bactéridie charbonneuse sur gélose sont émulsionnées dans une solu-

tion N/5 d'acide acétique dans du sérum physiologique. Pour la récolte microbienne d'un flacon de 5 litres dont la surface intérieure a été couverte de gélose, on ajoute 300 centimètres cubes de la solution d'acide acétique. L'émulsion microbienne est décantée dans un ballon et chauffée au bain-marie à 100° pendant trois heures, jusqu'à ce qu'on obtienne la coagulation et la sédimentation de la masse microbienne contenue dans l'émulsion. Après refroidissement, on centrifuge les liquides ainsi obtenus et on décante les liquides surnageants, très limpides, mais encore intensément acides. La réaction des liquides est ajustée à pH 7,2-7,4, quand une nouvelle précipitation a lieu. On se débarrasse de ce précipité par centrifugation ou filtration. Les liquides limpides obtenus après filtration peuvent servir pour faire des réactions sérologiques. D'habitude, on fait la concentration du principe actif par la précipitation. On peut faire la précipitation avec de l'acétate de plomb ou de l'alcool. Nous nous sommes servis de l'alcool et nous avons employé quatre volumes d'alcool pour un volume d'extrait. En ajoutant l'alcool, les liquides se troublent immédiatement, puis peu à peu se forme un précipité très abondant. Nous gardons le mélange à la glacière pendant la nuit, et le lendemain nous le centrifugeons. Cette fois-ci, nous récoltons le dépôt de centrifugation. Ce dépôt est dilué dans 40-50 centimètres cubes d'eau physiologique, acidifiée avec de l'acide acétique à un pH 4,5-5 et mis au bain-marie à 100°, pendant trois à quatre minutes. Le précipité protéinique formé cette fois-ci est éloigné par centrifugation ou filtration, et le liquide surnageant ajusté à un pH 7 est centrifugé de nouveau ou filtré. Le liquide récolté après cette dernière centrifugation contient la substance soluble spécifique (C-substance) de la bactéridie charbonneuse.

III

Etudiée au point de vue chimique, la C-substance charbonneuse a présenté les caractères suivants :

1° La réaction du biuret, la réaction à l'acide sulphosalycilique, la réaction de Millon — réactions pour les substances albuminoïdes — ont été négatives. Après la purification par plusieurs reprécipitations par l'alcool, cette substance renferme encore 0 gr. 047 d'azote pour 100 centimètres cubes de liquide (la méthode micro-Kjeldahl).

2° La réaction de Mollisch a été positive (coloration violette intense).

La réaction de Seliwanoff donne une coloration rouge brun, caractéristique des aldoses.

La réaction orcine-HCl donne une coloration rouge avec une bande d'absorption entre *C* et *D*, près de *D*, qui indique la présence des pentoses ou de l'acide glycuronique.

La réaction phloroglucine-HCl donne une coloration rouge qui indique la présence des pentoses et de l'acide glycuronique.

La réaction au β-naphtol (Thomas) donne un anneau bleu caractéristique des pentoses.

Avec la phénylhydrazine, on n'obtient pas d'osazone.

Les réactions pour les substances hydrocarbonées nous ont montré l'absence d'une substance réductrice (réaction de Trommer, Bottger, à la liqueur de Fehling).

3° Pour l'hydrolyse, on ajoute 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique normal à 4 centimètres cubes d'extrait, et le mélange est mis au bain-marie à 100°. Après une heure, trois heures et sept heures de bain-marie, le liquide est examiné premièrement pour la présence des substances réductrices.

Après une heure de bain-marie, les réactions de Moore et Fehling sont positives. Après trois heures de bain-marie, la réaction à la liqueur de Fehling est plus intense. Après sept heures de bain-marie, les réactions pour les substances albuminoïdes sont négatives. Le dosage de l'azote donne 0 gr. 045 pour 100 centimètres cubes d'extrait. Toutes les réactions des substances hydrocarbonées sont positives.

Les réactions des produits réducteurs sont intensément positives. Les substances réductrices, dosées et calculées en glycose, donnent 2 gr. 65 pour 100 centimètres cubes d'extrait (méthode Fontès-Thivolle et Bertrand).

Le pouvoir de rotation donne une déviation de — 20.

Avec la phénylhydrazine, on obtient de très beaux cristaux d'osazone après le chauffage d'une heure au bain-marie et refroidissement ultérieur d'une demi-heure.

Les cristaux sont jaunes et disposés en rosette (fig. n° 1).

L'examen chimique des substances isolées par nous d'une bactéridie charbonneuse virulente et d'une bactéridie très atténuée, plus atténuée que le vaccin I de Pasteur, nous a donné le même résultat. Dans un cas comme dans l'autre, l'hydrolyse a donné lieu à l'apparition des substances nettement réductrices. Ce fait ne concorde pas avec les observations de Schockaert sur

les extraits des organes des animaux infectés expérimentalement avec la bactéridie charbonneuse ou avec les extraits des cultures dont il s'est servi.

Avec l'extrait de nature hydrocarbonée isolé de la bactéridie charbonneuse virulente, nous avons voulu établir :

a) La toxicité de cette substance pour les souris et les cobayes ;

b) Si cette substance est antigénique *in vivo* ;

c) Si elle est antigénique *in vitro*. Nous avons cherché à voir comment réagit cette substance en présence des sérums des ani-

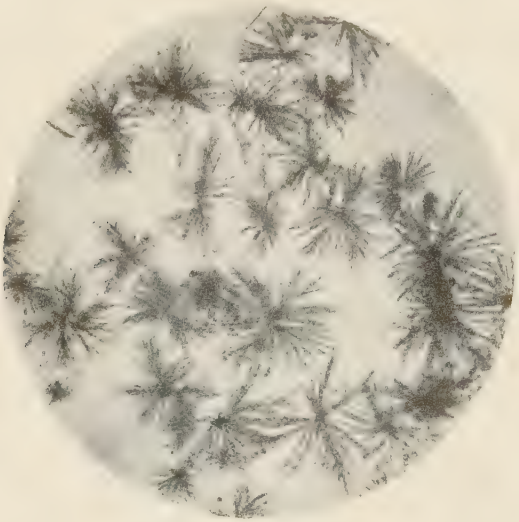


Fig. 1. — *Microphotographie.*

maux immunisés par voie endoveineuse et des sérums des animaux immunisés par voie sous-cutanée. Nous avons étudié spécialement la réaction de précipitation. Cette réaction a été étudiée comparativement avec un autre antigène charbonneux, représenté par une macération microbienne.

d) Si l'on peut obtenir une sensibilisation active des cobayes et des lapins avec cette substance ;

e) Si l'on peut créer une sensibilisation passive chez les cobayes pour cette substance en leur inoculant du sérum anticharbonneux dans le péritoine ;

f) Si l'on peut provoquer un état allergique de la peau chez

les cobayes inoculés dans le derme plusieurs jours consécutivement ;

g) Si cette substance a des propriétés agressives, c'est-à-dire si, étant ajoutée dans certaines quantités à des doses sous-mortelles de bactéridies charbonneuses, elle favorise l'infection.

⁂

a) La toxicité de la substance hydrocarbonée extraite de la bactéridie charbonneuse a été éprouvée sur des souris blanches et des cobayes.

Quatre souris blanches de 15 à 20 grammes ont été inoculées dans les veines de la queue avec 0 cmc. 25 de cet extrait. Toutes ont résisté sans présenter aucun trouble. Quatre autres souris du même poids ont reçu par voie endoveineuse 0 cmc. 5 de la même substance. Elles ont supporté très bien l'injection.

Neuf cobayes de 350 à 500 grammes ont été divisés en trois groupes :

1° Dans le premier lot, un cobaye reçoit dans les veines 1 centimètre cube de l'extrait hydrocarboné, et deux autres 2 centimètres cubes chacun, toujours dans les veines. Les injections ont été faites dans la veine jugulaire.

2° Chez les cobayes du deuxième lot, les injections ont été faites dans l'artère carotide en injection centrifuge : un cobaye a reçu 1 centimètre cube et deux autres 2 centimètres cubes de l'extrait hydrocarboné.

3° Les cobayes du troisième lot ont été inoculés dans l'artère carotide en injection centripète : un cobaye a reçu 1 centimètre cube et deux autres 2 centimètres cubes de l'extrait obtenu.

Pour les cobayes, de même que pour les souris, la C-substance charbonneuse s'est montrée être privée de toxicité dans les doses employées et par la voie veineuse ou artérielle. Tous les cobayes ont résisté définitivement.

⁂

b) La substance soluble spécifique isolée par nous est privée de propriétés antigéniques *in vivo*. Les recherches ont été faites sur des lapins de 1400-1800 grammes. Quatre lapins ont reçu premièrement deux injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes chacune de la C-substance charbonneuse. Les injections

sont faites à sept jours d'intervalle. Puis les lapins ont reçu cinq injections dans la veine marginale de l'oreille. Chaque injection était de 2 centimètres cubes de la même substance. Deux lapins témoins reçoivent en même temps le même nombre d'injections, mais cette fois-ci d'une émulsion bactérienne préparée avec un bacille charbonneux atténué.

Dix jours après la dernière injection, les animaux sont saignés, Nous avons fait la réaction de précipitation en employant comme antigène soit la C-substance charbonneuse, soit une macération de bactéridie charbonneuse.

Nous pratiquions les réactions de la manière suivante : dans des tubes à précipitation, on met 0 cmc. 2 de sérum ; on ajoute ensuite 1 centimètre cube de la solution hydrocarbonée sans troubler le mélange pour observer l'anneau opalescent éventuel au contact des deux liquides. Les tubes de réaction étaient mis une heure à 54°, puis, après les avoir agités, ils étaient laissés pendant vingt-quatre heures à la température du laboratoire, et c'est à ce moment-là qu'on notait les résultats définitifs. La réaction était positive si, au fond du tube, on obtenait un dépôt floconneux.

Dans ces conditions, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence la présence des précipitines dans le sérum des lapins inoculés avec la substance de nature hydrocarbonée extraite de la bactéridie charbonneuse, quel que soit l'antigène employé.

Au contraire, le sérum des lapins témoins inoculés avec l'émulsion microbienne précipite très bien avec les deux antigènes employés.

⁂

c) Dans cette série de recherches faites avec la C-substance charbonneuse, nous avons voulu voir si cette substance, non antigénique *in vivo*, réagit *in vitro* en présence des sérums spécifiques. Les recherches dans cette direction nous ont montré que la substance hydrocarbonée extraite de la bactéridie charbonneuse se comporte comme les haptènes de Landsteiner : elle donne des réactions spécifiques *in vitro*, quoiqu'elle n'engendre pas des anticorps *in vivo*.

Le tableau n° 1 nous montre les résultats obtenus dans la réaction de précipitation si nous employons comme antigène la

C-substance charbonneuse et comme anticorps le sérum des chevaux immunisés par voie endoveineuse.

Comparativement, nous avons fait la réaction de précipitation en employant comme antigène une macération de bactéridie charbonneuse. Cette macération a été préparée comme il suit : dans un ballon contenant 500 centimètres cubes de bouillon peptoné, on ensemence la culture sur gélose de vingt-quatre heures d'une bactéridie charbonneuse virulente. Vingt-quatre heures plus tard, on ajoute dans le même ballon la culture de deux tubes : vingt-quatre heures après la culture de quatre tubes, vingt-quatre heures après la culture d'une plaque de Roux, et enfin vingt-quatre heures plus tard la culture de deux plaques de Roux. On laisse le ballon à 37° pen-

TABLEAU N° I.

Noms des chevaux	Dilutions de l'antigène hydrocarboné													
	1/50	1/50	1/100	1/250	1/500	1/1000	1/2500	1/5000	1/10 000	1/25.000	1/50 000	1/100.000	1/250.000	1/500.000
Cheval Panduru	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	−
— Romulus	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−
— Flavius	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−
— Sulfina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−
— Tataru	+	+	+	+	+	+	±	±	±	−	+	−	−	−
— Rafail	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−
— Benone	+	+	+	+	+	+	+	±	+	−	−	−	−	−
— César	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	−	−	−
— Murmur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−
— Gilort	+	+	+	+	+	+	+	+	±	−	−	−	−	−
— (témoin normal)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

dant dix jours. Puis la macération ainsi obtenue est centrifugée et filtrée. On filtre soit sur une bougie Chamberland L^3, soit simplement sur papier filtre Chardin. Après la filtration, le liquide obtenu, qui est très clair, peut servir dans la réaction de précipitation.

Les résultats obtenus dans la réaction de précipitation en employant comme antigène cette macération sont exposés dans le tableau n° 2.

En comparant les tableaux n°1 et n° 2, on voit que :

1° La C-substance charbonneuse précipite très bien en présence des sérums spécifiques récoltés chez les chevaux immunisés par voie endoveineuse.

2° La macération de bactéridie charbonneuse

TABLEAU N° II

Noms des chevaux	Dilutions de l'antigène - macération bactérienne						
	1/10	1/50	1/100	1/250	1/500	1/1000	1/1500
Cheval Panduru	++++	++++	++++	++++	++++	++	+
— Romulus	++++	++++	++++	++++	+	+	+
— Flavius	++++	++++	++++	++++	+	+	+
— Sulfina	++++	++++	++++	++++	++++	++	+
— Tataru	++++	++++	++++	++++	+	+	+
— Rafail	++++	++++	++++	++++	+	+	+
— Benone	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+
— César	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+
— Murmur	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+
— Gilort	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+
— témoin normal	+	+	+	+	+	+	+

précipite en présence des mêmes sérums. Les dilutions d'antigène-macération qui donnent des résultats positifs arrivent jusqu'à 1/100-1/500, tandis que les dilutions la C-substance sont beaucoup plus fortes, jusqu'à 1/250.000 dans certains cas. Si la C-substance avait été employée après avoir été desséchée et réduite en poudre, la dilution employée par nous aurait correspondu à une dilution à un titre de 1 pour quelques millions.

3° Les sérums qui précipitent bien avec la C-substance précipitent aussi avec la macération microbienne. Ce fait nous fait croire plausible l'hypothèse que la substance antigénique est commune aux deux produits microbiens, qui diffèrent seulement quantitativement.

Nous avons fait les mêmes recherches avec le sérum des chevaux immunisés par la voie sous-cutanée et nous avons obtenu des résultats nuls ou presque nuls (résultats positifs quelquefois avec les dilutions d'antigène de 1/5-1/25).

De même nous avons cherché à établir la variation du titre précipitant de la C-substance par rapport au temps d'hydrolyse. Le tableau n° 3 résume les résultats obtenus, qui nous montrent qu'à mesure que le processus d'hydrolyse est plus complet, le titre précipitant baisse de 1/250.000-1/500 ou 1/100.

TABLEAU N° III

Temps d'hydrolyse	Dilution de l'antigène hydrocarboné hydrolysé								
	1/2	1/5	1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
1 heure	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++	+
3 heures	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++	+	—
7 heures	++++	++++	++++	++++	++	+	—	—	—

La réaction a été faite avec le sérum du cheval Panduru.

⁂

Des recherches sur la sensibilisation active avec la substance soluble spécifique charbonneuse ont été faites sur des cobayes et des lapins.

Une première série de six cobayes (300-500 grammes) ont été inoculés sous la peau avec des doses progressives de C-substance (1-2 centimètres cubes). Les cobayes ont reçu en tout cinq injections. Eprouvés à différents intervalles au cours et après la préparation avec une injection intradermique de 0 cmc. 25 de cette substance, les cobayes n'ont pas réagi.

Une deuxième série de quatre cobayes préparés de la même manière et éprouvés par la voie endoveineuse avec 1 à 2 centimètres cubes de la C-substance, vingt jours après la dernière injection sous-cutanée, nous a donné le même résultat négatif.

Les cobayes ne réagissent pas par le choc anaphylactique classique. Quelques-uns présentent une légère dyspnée, du *prurit* nasal, mais ces phénomènes sont observés aussi chez les cobayes normaux témoins qui ont reçu la C-substance charbonneuse sans préparation préalable.

Nous n'avons jamais obtenu un choc mortel aigu ou tardif, ni des phénomènes anaphylactiques graves.

Un lot de quatre lapins est soumis au même traitement que la première série de cobayes, la dose inoculée dans les veines arrivant à 4 centimètres cubes. Ces lapins ont réagi comme les témoins normaux à une injection intradermique de 0 cmc. 25 de la même substance, faite au cours ou après la préparation de l'animal. Ils ont présenté une suffusion sanguine superficielle qui apparaissait très vite après l'injection; dans d'autres cas, la réaction était nulle.

Les lapins et les cobayes préparés avec la macération microbienne ou avec l'émulsion de corps microbiens atténués, éprouvés, ne réagissent pas avec la haptène hydrocarbonée charbonneuse.

Ainsi, avec la C-substance charbonneuse, nous n'avons pas réussi à sensibiliser activement les lapins ou les cobayes. Les animaux préparés avec d'autres produits charbonneux (macération ou émulsion microbienne) ne réagissent pas si on les éprouve avec la C-substance.

Ces résultats coïncident avec ceux obtenus par Zinsser et ses collaborateurs chez les cobayes tuberculeux; ces animaux ne

réagissent pas à la C-substance extraite du bacille de Koch, mais ils réagissent à la tuberculine (25).

*
**

e) Si les cobayes sensibilisés passivement par une injection intrapéritonéale de sérum anticharbonneux réagissent ou non à une injection intraveineuse de la C-substance charbonneuse ?

Pour répondre à cette question, nous nous sommes servis de cobayes pesant de 270 à 420 grammes. Deux cobayes ont reçu chacun dans le péritoine 1 centimètre cube de sérum anticharbonneux provenant du cheval *César,* donc un sérum qui précipitait intensivement en présence de la C-substance spécifique. Deux cobayes ont reçu dans le péritoine 3 centimètres cubes, et deux autres cobayes ont reçu, toujours dans le péritoine, 5 centimètres cubes du même sérum. Une autre série de six cobayes reçoit respectivement 1,3 et 5 centimètres cubes d'un sérum anticharbonneux provenant du cheval *Romulus,* donc un sérum très peu précipitant.

Quarante-huit heures après l'injection préparante, les cobayes sont éprouvés par la voie endoveineuse.

Un cobaye de chaque lot reçoit 1 centimètre cube, un autre 2 centimètres cubes de notre extrait hydrocarboné. Aucun cobaye n'a présenté, à l'injection d'épreuve, des phénomènes de choc anaphylactique mortel ou grave. Tous les cobayes ont réagi de même, soit qu'ils ont été préparés avec du sérum très précipitant ou avec du sérum très peu précipitant.

*
**

f) L'allergie bactérienne accompagne probablement toute infection ; elle joue un rôle important dans la symptomatologie de la maladie et dans les lésions tissulaires associées aux toxémies bactériennes. Zinsser (26) croit que l'allergie vraie représente plutôt une réaction d'infection qu'une réaction d'immunité. Il cite comme exemple la réaction tuberculinique. La réaction à la tuberculine apparaît après la formation du tubercule.

Nous nous sommes demandé quelle est l'action cutanée chez le cobaye des différents produits de la bactéridie charbonneuse inoculés par cette voie.

TABLEAU N° IV

N° des cobayes	Poids	10 juin	11 juin	12 juin	13 juin	14 juin	15 juin	16 juin	17 juin	18 juin
1	510 gr.	0,2 cmc. I. D.	Œdème très réduit 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.
2	165 gr.	0,2 cmc. I. D.	Petite tache équimotique 0,2 cmc. I. D.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.
3	390 gr.	0,1 cmc. I. D.	Petite tache équimotique 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0.1 cmc I. D	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.
4	140 gr.	0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.

Les cobayes ont été inoculés avec la substance soluble hydrocarbonée.

Les produits de la bactéridie charbonneuse dont nous nous sommes servis étaient :

1° Une macération d'une bactéridie virulente, qui nous a servi aussi dans la réaction de précipitation ;

2° La substance soluble spécifique de nature hydrocarbonée que nous avons extraite de la même bactéridie virulente ;

3° Une émulsion microbienne préparée avec une culture de vingt-quatre heures d'un bacillus anthracis atténué.

Les cobayes pesaient de 140 à 500 grammes et étaient inoculés dans le derme toutes les vingt-quatre heures pendant neuf jours, avec la même quantité de produits mentionnés plus haut (0.1 cmc. — 0.2 cmc.).

Les tableaux n[os] 4, 5 et 6 tota-

TABLEAU N° V

N° des cobayes	Poids	10 juin	11 juin	12 juin	13 juin	14 juin	15 juin	16 juin	17 juin	18 juin
1	390 gr.	0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif 0,2 cmc. I. D.	Négatif
2	160 gr.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.
3	310 gr.	0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif
4	215 gr.	0,1 cmc. I. D.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.

I. D. = intradermique.

Les cobayes ont été inoculés avec la macération microbienne.

TABLEAU N° VI

N° des cobayes	Poids	10 juin	11 juin	12 juin	13 juin	14 juin	15 juin	16 juin	17 juin	18 juin
1	465 gr.	0,2 cmc. I. D.	Petit nodule 0,2 cmc. I. D.	Petit nodule 0,2 cmc. I D.	Réaction légère 0,2 cmc. I. D.	Réaction modérée 0,2 cmc. I. D.	Réaction modérée 0,2 cmc. I. D.	Réaction forte 0,2 cmc. I. D.	Réaction modérée 0,2 cmc. I. D.	Réaction modérée
2	165 gr.	0,2 cmc. I. D.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Réaction négative 0,2 cmc. I. D.	Réaction négative 0,2 cmc. I. D.	Réaction négative
3	370 gr.	0,1 cmc. I. D.	Nodule très petit 0,1 cmc. I. D.	Nodule très petit 0,1 cmc. I. D.	Nodule très petit 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc. I. D.	Négatif 0,1 cmc I. D.
4	190 gr.	0,1 cmc. I. D.	Id.	Id.	Id.	Id.	Réaction modérée 0,1 cmc. I. D.	Réaction très intense 0,1 cmc. I. D.	Réaction sévère 0,1 cmc. I. D.	Réaction modérée

Les cobayes ont été inoculés avec l'émulsion bactéridienne.

lisent les résultats de ces expériences. On voit dans ces tableaux :

1° Que nous n'avons pas réussi à créer un état allergique avec la macération microbienne ou avec les produits hydrocarbonés solubles ;

2° Que nous avons obtenu un état allergique par injections intradermiques de l'émulsion microbienne. Cette sensibilisation se produit plus énergiquement chez les cobayes jeunes qui pesaient 140-190 grammes. La réaction se traduit par une infiltration œdémateuse, papuleuse, de la peau. Elle se produit avec un maximum d'intensité après la sixième ou la septième inoculation. On obtient les plus belles réactions chez les cobayes qui ont reçu les doses d'antigène les plus petites (0 cmc. 1).

⁂

g) La substance de nature hydrocarbonée que Schockaert a isolée des organes des animaux infectés expérimentalement avec la bactéridie charbonneuse présente des propriétés agressives. Cette substance inoculée en même temps, ou deux heures plus tôt ou deux heures après l'injection d'une dose non mortelle de vaccin charbonneux, provoque la mort de l'animal favorisant le développement de l'infection charbonneuse. Un fait très intéressant observé par Schockaert a été que l'extrait protéinique de la bactéridie charbonneuse ou des organes charbonneux ne présentent pas les mêmes propriétés agressives.

Les substances non protéiques agressives isolées par cet auteur ne sont pas identiques aux agressines de Bail. Les agressines de Bail sont antigéniques *in vivo,* tandis que la substance extraite par Schockaert ne l'est pas. Les agressines de Bail immunisent contre l'infection charbonneuse expérimentale; les substances agressives de Schockaert ne vaccinent pas. Les agressines de Bail ne résistent pas au chauffage, tandis que les substances de Schockaert résistent à 120°.

Par filtration, le liquide d'œdème qui contient les agressines de Bail perd une partie de son pouvoir agressif ; les substances de Schockaert présentent la même particularité, mais, chose très curieuse, les filtrats gardent leur précipitabilité.

Les extraits préparés par nous, avec les propriétés chimiques et biologiques décrites plus haut, ne présentent pas de propriétés agressives. Par contre, inoculés chez les cobayes en même temps

avec une dose mortelle de vaccin charbonneux, ces extraits retardent l'évolution de la maladie.

Mais, sur cette question, nous reviendrons avec une autre occasion.

CONCLUSIONS

Nous avons extrait des cultures de bactéridie charbonneuse une substance hydrosoluble ayant les propriétés du polysaccharide obtenu par Dochez et Avery, Avery et Heidelberger du pneumocoque.

Nous avons décrit les propriétés biochimiques de cette substance et, parmi ces propriétés, nous avons insisté sur l'apparition des substances réductrices obtenues par hydrolyse.

Cette C-substance charbonneuse n'est pas toxique pour les souris blanches et pour les cobayes, si elle est injectée par voie endoveineuse ou endo-artérielle.

L'immunisation avec cet antigène résiduel ne conduit pas à la formation des anticorps.

Cette substance donne une précipitation intense en présence des sérums spécifiques. La réaction a lieu si les sérums immuns proviennent des animaux vaccinés par voie veineuse ; la réaction est nulle ou presque nulle avec les sérums des animaux inoculés par voie sous-cutanée.

La sensibilisation active des cobayes et des lapins avec cette substance n'a pas été possible.

Les cobayes qui ont reçu dans le péritoine du sérum anticharbonneux ne réagissent pas si, quarante-huit heures plus tard, ils sont injectés dans les veines avec 1 ou 2 centimètres de cette substance hydrocarbonée.

Nous n'avons pas réussi à créer un état allergique de la peau des cobayes contre cette substance.

La substance isolée par nous ne possède pas des propriétés agressives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pick (P.-E.) und Silberstein (F.). — « Biochemie der Antigene und Antikörper », dans *Handbuch der pathog. Mikro-org. W. Kolle, R. Kraus und Uhlenhuth,* dritte Auflage, 1928, II, p. 319.
2. Buchanan (R.-F.). — *Centralbl. f. Bakteriol.,* Abt. II, 1909, XXII, p. 371.
3. Pick (P.-E.) und Silberstein (F.), *loc. cit.*

4. Dochez (A.-R.) and Avery (O.-T.). — *Journ. of Exper. med.*, 1917, XXVI, p. 477.
5. Zinsser (H.). — *Journ. of Exper. med.*, 1921, XXXIV, p. 495.
6. Zinsser (H.) and Parker (J.-T.). — *Journ. of Exper. med.*, 1923, XXXVII, p. 275.
7. Heidelberger (M.) and Avery (O.-T.). — *Journ. of Exper. med.*, 1923, XXXVIII, pp. 73, 81, 315, 323; 1924, XL, 301.
8. Heidelberger (M.), Goebel (W.) and Avery (O.-T.). — *Journ. of Exp. med.*, 1925, XLII, pp. 701, 727.
9. Heidelberger (M.), Goebel (W.) and Avery (O.-T.), *loc. cit.*
10. Mueller (J.-H.), Smith (D.) and Litarczek (S.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1925, XXII, p. 373.
11. Przesmycki (F.). — *Journ. Infect. Dis.*, 1924, XXXV, p. 537.
12. Hitchcock (C.-H.). — *Journ. of Exper. med.*, 1924, XL, pp. 445, 575.
13. Lancefield (R.-E.). — *Journ. of Exper. med.*, 1928, XLVII, pp. 91, 469, 481, 843, 857.
14. Id. — *Ibid.*
15. Happold. — *Journ. of Pathol. and Bacter.*, 1928, XXXI, p. 237.
16. Ecker and Rimington. — *Journ. of Hyg.*, 1927, XXVII, p. 44.
17. Bruce White (P.). — *Journ. of Pathol. and Bacter.*, 1928, XXXI, p. 424.
18. Casper (W.). — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1928, CIX, p. 170.
19. Heidelberger (M.), Schwarzmann und Cohn. — *Journ. Biol. Chem.*, 1928, LXXVIII, p. 76.
20. Furth (J.) and Landsteiner (K.). — *Journ. of. Exper. Med.*, 1929, XLIX, p. 727.
21. Tomcsik (J.). — *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 1927, XXIV, pp. 810, 812.
21 *bis.* Mueller (J.-H.) and Tomcsik (J.). — *Journ. Exper. med.*, 1924, XL, p. 343.
21 *ter.* Tomcsik (J.) and Kurotchkin (T.-J.). — *Journ. Exper. med.*, 1928, XLVII, p. 379.
22. Schockaert (J.). — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1928, XCIX, p. 1242.
23. Schockaert (J.). — *Arch. intern. de Med. exper.*, 1929, V, p. 155.
24. Schockaert (J.). — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1929, C, p. 447.
25. Zinsser (H.) and Mueller (J.-H.). — « Antigenic properties of the bacterial cell and antibody reactions » (*The Newer knowledge of Bacteriology and Immunology*, édited by E.-O. Jordan and J.-S. Falk, the University of Chicago Press, Chicago-Illinois).
26. Zinsser (H.) and Grimmel (F.-B.). — *Journ. of Bacteriol.*, 1927, XIV, p. 301.

GLYCOGÉNIE ET RÉGÉNÉRATION DES MUSCLES VOLONTAIRES

par

E.-C. CRACIUN

Prosecteur de l'Hôpital Filantropia.

Maître de conférences à la Faculté de médecine de Bucarest,

(Travail de l'Institut clinico-médical B a Filantropia. Directeur : professeur D. Daniélopolu.)

GLYCOGÉNIE DU TISSU MUSCULAIRE

La fibre musculaire striée contient une certaine quantité de glycogène (Claude Bernard, 1859); Rouget l'avait identifiée avec la dextrine animale. Le glycogène musculaire est moins abondant après la naissance que pendant la vie intra-utérine. Sundberg a étudié la glycogénie en relation avec la myogénèse embryonnaire sur des coupes longitudinales intéressant toute la cuisse ; cet auteur a trouvé du mésenchyme aglycogénique vers l'extrémité distale de ce segment; il y avait ensuite, en allant vers l'extrémité proximale, une zone de myoblastes jeunes sans glycogène, une autre zone à myoblastes fusiformes avec glycogène, et enfin, à la racine du segment, des fibres musculaires nettement caractérisées et richement pourvues de glycogène.

D'après Ehrlich, l'état physique de cette substance serait un état diffus, tandis que, d'après Arnold, il serait un état granulaire. Ce dernier auteur a établi certaines relations entre l'activité des plastes cellulaires et des mitochondries avec la formation du glycogène.

Diffus ou granulaire, le glycogène est donc un constituant normal de la fibre musculaire et peut jouer comme tel des rôles multiples :

a) C'est d'abord une réserve alimentaire *largo-sensu*. Cette substance subit un cycle saisonnier très net : Athanassiu, confirmé par Pflüger et par Laquer, a démontré que la quantité de glyco-

gène augmente dans le foie et dans les muscles pendant la période hivernale et qu'elle diminue pendant l'été. Ce fait a été retrouvé par Waschholder chez les poissons. Le jeûne prolongé diminue fortement le glycogène musculaire (Aldehoff); une alimentation sucrée exclusive l'augmente fortement (Staemmler). Ce dernier auteur a constaté que l'insuline diminue le glycogène musculaire chez l'animal normal, tandis que les recherches classiques des Canadiens (Banting et Best, Mac Leod) en avaient établi l'action inverse au cours du diabète pancréatique. Fichera a trouvé la diminution et la disparition du glycogène dans des conditions expérimentales très variées : injection d'adrénaline, extirpation du plexus cœliaque, piqûre glycosurique, etc.

b) Par son oxydation, le glycogène fournit les calories nécessaires à la thermogénèse : Hoffmann et Böhm ont trouvé que les homéothermes refroidis perdent rapidement leur glycogène.

c) Le glycogène subit tout un cycle de transformations chimiques sous la dépendance de la contraction musculaire. Selon l'état d'aérobiose ou d'anaérobiose du muscle, il se forme de l'acide hexose-diphosphorique et lactique. Ce dernier est oxydé et donne de l'eau et de l'acide carbonique, ou bien refait le cycle inverse (Embden, Meyerhoff). La contraction musculaire brûle du glycose, d'une manière indirecte, d'après ces auteurs. Lorsqu'il y a hyperactivité musculaire, comme dans le tétanos (Ranke) ou l'intoxication strychnique (Demant, Kültz), les muscles deviennent aglycogéniques.

d) Enfin, des recherches de Warburg on peut déduire que, pour le muscle aussi, le glycogène peut fournir de l'énergie de croissance. La relation possible entre le glycogène musculaire, d'une part, et un mode particulier de croissance de ce même tissu: sa régénération, fait l'objet de ce travail. A ce sujet, nous n'avons pu trouver aucune indication bibliographique antérieure. Au contraire, pour la glycogénie d'autres tissus en régénération, il y a les travaux de Marinesco pour le système nerveux périphérique; de Hayami, de Herxeimer et Jorns, de Cracium, pour le foie.

Le glycogène participe, il est vrai d'une manière indirecte seulement, à tous les phénomènes sus-indiqués; c'est le glycose libéré par glycogénolyse qui y supplée. Mais les chimistes et les histologistes parlent constamment de glycogène. Il y a deux motifs principaux qui justifient cet usage. A la suite de Claude Bernard, on a employé souvent, en même temps, les dosages quantitatifs et les constatations micrographiques. Or, le glycogène est le seul hydrocarboné que l'on puisse apprécier actuellement à l'aide de

méthodes histochimiques, puisque la réaction de Stueler, pour le glycose, n'est pas spécifique (Wolff, Staemmler). Son dosage chimique est assez facile à faire. D'autre part, la réaction réversible glycogène-glycose s'accomplit normalement d'une manière automatique et très rapide. On peut rappeler à ce sujet la rapidité de l'autolyse glycogénique *post mortem* et la précocité de l'hyperglycémie à l'adrénaline. L'activité des ferments correspondants, la diffusion facile du glycose et la constance de son taux sanguin y contribuent largement. L'arrêt de cette conversion est nettement pathologique dans le diabète, il se forme moins de glycogène, tandis que, dans les cas de glycophanérose (Roussy et Cracium), le glycogène, une fois formé, n'est plus détruit.

C'est aux chimistes et aux physiologistes que nous devons la plupart de nos connaissances sur le glycogène musculaire normal. L'analyse histologique de ces faits est très peu avancée. Mais les données morphologiques sont encore plus réduites en ce qui concerne les états pathologiques ou expérimentaux. Nous savons, par exemple, que pendant l'inanition le glycogène diminue et disparaît dans le foie et dans les muscles, tandis que les épithéliums et le cartilage en contiennent toujours une certaine quantité. A la suite d'une hyperalimentation sucrée, au contraire, il y a excès de glycogène (Staemmler). D'autre part, Nevinny a constaté que les fibres musculaires parasitées par la trychine perdent leur glycogène, tandis que le parasite lui-même contient une certaine quantité de cette substance. Dans des conditions expérimentales très variées, Fichera a trouvé une diminution et même une disparition totale du glycogène musculaire; celui-ci est moins labile que celui du foie, mais il est plus labile que celui contenu par les muqueuses aérienne, stomacale, intestinale, le testicule, les téguments, le cartilage.

On doit distinguer pour les muscles une *régénération spontanée*, normale, et une *régénération provoquée*.

La première de ces notions a été rejetée par Bizzozero et par von Hansemann ; ces auteurs niaient toute régénération spontanée, physiologique, parce qu'il n'y a pas de mitoses, dans le muscle. Le postulat: pas de mitoses, pas de prolifération, n'est plus accepté ; du reste, Lukjanow, Schiefferdecker, Heidenhain, Korotneff, Staemmler ont constaté l'activité amitotique des noyaux musculaires à l'état normal. Ce « renouvellement » est fortement suggéré par la présence des noyaux jumeaux et des rangées de noyaux ; mais la structure fibrillaire n'en est nullement influencée, car c'est, pour ainsi dire, une « affaire nucléaire ».

L'interprétation des « piles de noyaux » n'est pas univoque, puisqu'on les trouve aussi à l'état normal. C'est un signe de déséquilibre, d'après Schiefferdecker, qui ne les a pas trouvées chez l'embryon et le nouveau-né, chez l'homme et chez les animaux. Ce serait un phénomène pathologique, dû parfois à des troubles fonctionnels.

Au contraire, pour d'autres auteurs, ce n'est pas un phénomène pathologique. Morpurgo trouve des piles de noyaux chez le chien normal, mais il n'en trouve pas dans les muscles atteints d'hypertrophie fonctionnelle. Heidenhain, Schütz, ont constaté que même les muscles des personnes normales peuvent en contenir. Askanapy, Korotneff ont vu l'association des lésions dégénératrices des fibres musculaires avec la formation des piles de noyaux.

On peut conclure que les muscles contiennent à l'état normal des noyaux isolés et des piles de noyaux. Staemmler et d'autres auteurs proposent de considérer ces images comme l'expression d'un renouveau physiologique de la fibre musculaire, qui, renouvelant sa masse nucléaire, régénère du même coup ses propriétés fonctionnelles.

La régénération pathologique lésionnelle est connue depuis longtemps grâce aux travaux de Zenker, Neumann, Kraske, Volkmann, Nauwerk, Galeotti et Levi, Amati, Chauffard et Fiessinger, Marinesco, Sabrazès, Lardennois et Baumel.

Certaines lésions musculaires peuvent guérir par régénération totale : mais, pour ceci, il faut que la continuité des fibres musculaires ne soit pas interrompue. Dans le cas contraire, le tissu conjonctif prolifère abondamment et la cicatrice qui en résulte constitue une barrière définitive.

Zenker, Volkmann, Sabrazès ont étudié les lésions des fibres musculaires dans la fièvre typhoïde. Les piles de noyaux apparaissent par amitose. La partie contractile de la fibre dégénère et la prolifération des noyaux musculaires fait à l'intérieur du sarcolème intact des « Muskelzellenschlaüche » décrites par Kölliker et par Waldeyer, qui produiront plus tard des nouvelles fibres musculaires. Il y a donc régénération parfaite, avec édification de fibres normales de nouvelle génération ; ceci, se passe à l'instar de la myogénèse embryonnaire. D'autres fois, il y a beaucoup de détritus, comme dans la gangrène par le froid (Volkmann) ou après l'écrasement des muscles (Pillsticker) ; dans ces cas, les deux auteurs précités ont constaté aussi l'apparition de cellules épithélioïdes à fonction phagocytaire. D'après Volkmann, la régénération se fait à partir des noyaux musculaires qui

forment des sarcoblastes isolés; ceux-ci vont former la fibre adulte. C'est la *régénération discontinue.*

Pour Zenker, ce sont, par contre, les noyaux du sarcolème qui prolifèrent et produisent les nouvelles fibres musculaires.

Nauwerk a constaté que la multiplication des noyaux commence quatre à six heures après le traumatisme et constitue le premier signe de réaction. Il y a formation de longs bâtonnets nucléaires, qui peuvent atteindre 0 cm. 1 et qui subissent ensuite une division transversale. La mitose apparaît plus tard. Même après quatre mois, il y a encore excès numérique des noyaux au niveau de la plaie. Cette hyperplasie des sarcoblastes ne mène pas à la formation des nouvelles fibres musculaires. La production de celle-ci est due au processus suivant : Nauwerk a constaté la division longitudinale de certaines fibres musculaires, avec multiplication simultanée des noyaux. Ceci amène la formation de fibres minces et courtes, parfois même de cellules musculaires fusiformes. Nauwerk constate également l'apparition des bourgeons musculaires (Neumann) qui accompagnent une amitose très active. C'est la *régénération en continuité.*

Chez la tortue et chez la salamandre, Galeotti et Levi constatent l'apparition des sarcoblastes par amitose, sans formation de bourgeons.

Par contre, Schmincke a montré que la régénération chez le chat, chez le chien, chez les insectivores et les rongeurs ne se fait qu'à partir des bourgeons terminaux.

Babès se prononce en faveur de la régénération par sarcoblastes.

Bier a constaté que les muscles striés de l'homme sont capables de régénération, même lorsqu'il y a perte de substance étendue. Bier appréciait surtout les résultats cliniques, tandis que Martin et Bundschuch, employant la technique de Bier, arrivent à des résultats contraires: formation de cicatrice et pas de régénération effective.

Mac Callum, Wollbach et Frothingham, Goodpasture ont trouvé des lésions musculaires au cours de pneumopathies grippales.

A leur suite, W.-D. Forbus a étudié récemment ces mêmes lésions avec beaucoup de détails. Dans les vingt-cinq cas qu'il a pu observer, Forbus a trouvé que, dans un premier stade de leur dégénérescence, les fibres sont tuméfiées. En même temps et même sans altération visible, il y a multiplication nucléaire très intense par amitose, qui, à elle seule, décèle une lésion. Il s'ensuit: altération hyaline, vacuolisation, altération granulaire. Cette dernière suit toujours l'altération hyaline, à l'encontre de Volkmann. La

fibre musculaire subit un processus de clivage longitudinal et de fragmentation. De nombreux phagocytes d'origine périvasculaire envahissent l'intérieur du sarcolème et phagocytent les blocs hyalins. Cependant les noyaux musculaires s'entourent de restes de sarcoplasme, se divisent et forment des sarcoblastes unis et multinucléés. Dès que ceux-ci possèdent deux ou trois noyaux, la striation longitudinale apparaît. Les sarcoblastes peuvent fusionner, ce qui fait que la masse totale du muscle n'augmente pas notablement de volume. Il s'agit donc d'une régénération discontinue, au sens de Volkmann. Pour Henricksen, la striation transversale représente une lésion d'usure, sous la dépendance de l'inervation motrice.

La multiplication des noyaux musculaires a été interprétée parfois dans un sens différent. Par exemple, pour Thomas, il s'agit tout simplement d'une émigration des noyaux, sans aucune multiplication effective. Staemmler n'admet pas cette interprétation, qui n'explique pas, d'après lui, une agglomération de noyaux si abondante que le sarcolème en est complètement rempli, comme dans la myosite éberthienne. Ricker n'y voit qu'un déséquilibre osmotique entre le plasma nucléaire et le plasma tissulaire.

Au cours de la myopathie progressive primitive, Marinesco avait trouvé que les fibres musculaires disparaissent par myolyse et myotexis. Il y a de nombreuses autres fibres musculaires dont le diamètre est élargi, le tout entouré par du tissu graisseux très abondant qui remplace les fibres musculaires disparues.

RECHERCHES PERSONNELLES

Dans une étude antérieure, nous avons pu voir que la glycogénie ne joue qu'un rôle secondaire dans la régénération du foie. C'est-à-dire que des éléments qui prolifèrent d'une manière très énergique, comme les néo-canalicules biliaires et le tissu de granulation, ne possèdent pas de réserve glycogénique décelable par les méthodes actuelles. Il est très vraisemblable que les anciennes cellules hépatiques font une amitose très active, ce qui produit une hypertrophie des lobules préexistants. En même temps, les lobules partiellement entamés paraissent proliférer, toujours par amitose, et régénérer le parenchyme détruit. Seulement, ici la régénération se fait malgré la présence du glycogène et de toutes les structures fonctionnelles de la cellule hépatique; et l'amitose, dans ce cas, assure l'édification de tissus spécifiques

sans en interrompre l'activité. De plus, les images correspondantes ne sont pas parfaitement démonstratives. Au contraire, lorsque les néo-canalicules biliaires arrivent à former des nouveaux lobules, la glycogénie fait son apparition dans les cellules hépatiques nouvellement différenciées.

Il nous a paru intéressant de continuer l'étude de la régénération des tissus normalement glycogéniques sur les muscles striés du lapin.

Pour ce faire, des lapins de 1500 grammes environ ont reçu, dans les muscles de la cuisse, 0 cmc. 5 d'une solution d'alcool à 50°, avec du formol à 1 % et un peu d'encre de Chine. D'autres animaux ont reçu, à titre de contrôle, une injection d'eau distillée. D'autres, enfin, ont subi une intervention chirurgicale, aseptique: pincement prolongé des muscles, dilacération, section transversale. Des pièces étaient prélevées après: 1, 2, 4, 9, 11, 16 et 28 jours.

Coupes à la celloïdine; coloration au carmin de Best, avec ou sans traitement préalable par la salive; glychémalun Mayer. Pour d'autres coupes, les colorations courantes. Coloration au rouge écarlate après fixation dans du formol d'après Neukirch. Nous allons indiquer sommairement les étapes histologiques les mieux caractérisées.

LE MUSCLE NORMAL

Après fixation à l'alcool absolu et coloration au Best, le glycogène se présente sous forme de granulations rondes, ovales et même de courts bâtonnets. Le dépôt, coloré en rouge avec la méthode de Best, est excentrique, unilatéral, sur les fibres situées à la périphérie de la pièce; à ce niveau, les courants de diffusion ont déplacé le glycogène pendant la fixation. Dans les fibres situées plus à l'intérieur, le glycogène est régulièrement disposé sur toute l'étendue des fibres; c'est un fin pointillé rouge, formé soit par des granulations, soit par des bâtonnets à bouts arrondis. Les fibres musculaires du lapin en contiennent des quantités variables : on trouve côte à côte des fibres très pauvres et même totalement dépourvues de glycogène et d'autres qui en sont richement pourvues. Ces fibres paraissent, par ailleurs, parfaitement semblables. Les coupes transversales font très bien voir ces différences de glycogénie ; cette inégalité est très importante pour l'interprétation des lésions expérimentales.

Vingt-quatre heures après le traumatisme, les interstices musculaires sont très élargis, irréguliers, bourrés de leucocytes polynucléaires, la plupart glycogéniques. Les cellules qui contiennent l'encre de Chine font des traînées noires qui circonscrivent des fibres tuméfiées, homogènes, sinueuses, avec des noyaux pycnotiques. Ces fibres sont aglycogéniques. Plus loin, à distance du foyer de l'injection, on trouve des fibres normales, noyaux espacés et marginaux, parfois centraux, à interstices rectilignes, dépourvus de toute infiltration réactionnelle. Lorsqu'il y a eu interruption des fibres, celles-ci présentent un bout élargi, boursouflé, peu colorable, hyalinisé ou grenu, sans noyaux. De nombreux leucocytes et des masses hémorragiques occupent les interstices. Aglycogénie totale à ce niveau. Pas d'activité des noyaux musculaires. Parfois on trouve, au niveau des foyers traumatisés, des dépôts glycogéniques irréguliers; ce sont des gouttelettes de dimensions variables, et même des formations tout à fait atypiques, des réseaux, des plaques de grandes gouttes. Il y a aussi une certaine quantité de granulations libres, interstitielles. Certains leucocytes sont déjà glycogéniques ; mais ceux qui se trouvent au niveau du traumatisme maximal n'ont pas plus de glycogène, et les macrophages n'en ont pas du tout. Il ne s'agit donc pas d'une glycogénie leucocytaire de résorption.

Les pièces de *quatre jours* (section totale) montrent de rares fibres glycogéniques dans la zone traumatisée, un peu plus loin de la cicatrice. Il n'y a pas de prolifération notable à ce niveau. Ce sont encore les lésions dégénératives qui prédominent. Le dépôt glycogénique de ces fibres est variable comme forme et arrangement.

Ces variations sont dues parfois à des lésions concomitantes des fibres musculaires. Celles-ci sont plus ou moins basophiles et très polychromes au Van Gieson, leurs fibrilles plus ou moins apparentes ; à la place des fibrilles, on rencontre parfois des vacuoles qui peuvent contenir du glycogène. La fibre musculaire peut être entièrement vacuolisée ; sur une coupe transversale, on constate un aspect spongieux, le sarcolème est éclaté, les contours de la fibre manquent de netteté. Les vacuoles peuvent être au contraire peu nombreuses et occuper seulement un segment de la fibre, dont le reste présente une fibrillation apparente. Le glycogène forme des petites gouttelettes, et plus souvent des granulations fines, mais inégales. On voit parfois un grain rouge unique au centre d'une vacuole, ou bien un semis de granulations inégales qui ponctuent un secteur hyalinisé de la fibre. Très

rarement, ces granulations sont interstitielles. Dans les fibres très altérées, qui paraissent être totalement désorganisées, il n'y a plus de glycogène. Pas d'infiltration leucocytaire; il y a parfois des leucocytes à l'intérieur des fibres en voie de résorption.

Un peu plus loin, il y a des fibres en activité réparatrice, et d'autres qui sont fragmentées, remplacées par des groupes de cellules à noyaux volumineux et clair, à cytoplasme basophile et peu abondant. Au niveau de ce tissu de granulations, il n'y a pas de glycogène, excepté dans quelques rares leucocytes.

Les pièces de neuf et de seize jours présentent, au contraire, des signes de prolifération très intense. Les cellules musculaires glycogéniques d'aspect normal sont nombreuses; leur situation et leur dépôt glycogénique ont un aspect parfaitement régulier. Il y a beaucoup de bourgeons musculaires à implantation terminale. Ce sont des formations effilées et qui contiennent un grand nombre de noyaux; ceux-ci paraissent entourer tout le pourtour du bourgeon, dans sa partie amincie. Un pareil bourgeon, vu en coupe longitudinale, se présente comme une plage de forme conique, homogène, sans glycogène, très riche en noyaux, tandis que la fibre musculaire attenante est plus large, avec beaucoup de glycogène, à striation très apparente, avec des noyaux espacés. Certains bourgeons sont glycogéniques, mais leur glycogène est très dense et forme une masse presque homogène. La plupart des bourgeons ne l'est pas du tout. Cette inégalité contraste avec les régions voisines, d'aspect normal et assez richement pourvues de glycogène très finement granulé. Les fibres musculaires, qui contiennent toute une pile de noyaux isogènes à leur centre, sont pratiquement aglycogéniques. Ces noyaux sont très pâles, ils ont une membrane déformée et la plus grande partie de leur nucléine est condensée sous forme d'un corpuscule central, avec un peu de chromatine poussiéreuse autour. Enfin, d'autres fibres ont plus de cytoplasme sans fibrilles qu'à l'état normal, et cette partie afibrillaire du cytoplasme est richement pourvue de glycogène.

C'est, en somme, un aspect très polymorphe, dû à l'inégalité des fibres, à leur richesse variable en glycogène et en noyaux, à la participation plus ou moins prédominante du tissu de granulation.

L'aspect est tout à fait différent sur les coupes longitudinales, qui sont très instructives, surtout si les lésions n'ont pas été assez fortes pour interrompre la continuité des fibres musculaires. On peut suivre sur des portions successives de ces fibres les processus de régénération musculaire. Il y a prolifération des

noyaux, amincissement de la fibre, basophilie augmentée, striation diminuée ou disparue. Le glycogène est abondant là où il n'y a pas de régénération, mais les parties rajeunies de la fibre musculaire n'en contiennent pas.

Beaucoup de ces bourgeons sont infléchis d'un côté ou de l'autre, et on trouve souvent des fibres sectionnées en losange, même sur les coupes longitudinales. Les contours losangiques et ovalaires représentent, dans ce cas, des éléments jeunes, riches en noyaux, basophiles et aglycogéniques.

Les losanges musculaires sont séparés les uns des autres par un tissu de granulation très vigoureux. Ce sont de grandes cellules fusiformes, à noyaux ovales, pauvres en chromatine, avec un ou deux nucléoles. D'autres cellules, au contraire, sont recourbées, comme des tranches de melon. Ces éléments ont un arrangement concentrique, pseudo-folliculaire, et sont séparés entre eux par des cellules fusiformes de petite taille. Ces pseudo-follicules paraissent représenter autant de fibres musculaires disparues et remplacées par le tissu de granulation, qui devient déjà cicatriciel par endroits, et par des sarcoblastes.

Les sarcoblastes et le tissu de granulation ne sont jamais glycogéniques.

Sur les coupes longitudinales, il y a donc un aspect très régulier, dû à la disparition progressive du glycogène, en allant des parties saines vers les parties traumatisées; en même temps, les fibres acquièrent des caractères lésionnels ou réactionnels de plus en plus intenses.

Après vingt-huit jours, lorsqu'il y a eu section totale, une cicatrice conjonctive dense enserre le bout de certaines fibres, qui paraissent tordues et enserrées. Glycogénie et nombre de noyaux varient d'une fibre à l'autre.

Lorsqu'il n'y a pas eu de section totale, dans les foyers d'injection, on trouve des fibres inégales, avec des noyaux plus nombreux qu'à l'état normal ; leur glycogénie est peu prononcée, généralement peu intense. Interstices conjonctifs élargis, occupés par des fibres collagènes assez nombreuses.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Grâce aux modalités expérimentales sus-indiquées, nous avons pu suivre la régénération des fibres musculaires striées du lapin. Une vraie régénération, lorsqu'il n'y avait pas eu d'interruption

des fibres musculaires, une pseudo-régénération lorsque les fibres étaient interrompues et que les bourgeons musculaires étaient pris dans une forte cicatrice conjonctive.

Comme nous l'avons indiqué, les sarcoblastes et le tissu de granulation ne contiennent pas de glycogène; cette substance est souvent présente, au contraire, dans les bourgeons musculaires, quoique en quantité inégale. A ce point de vue, il faut se rappeler que les fibres musculaires striées sont souvent aglycogéniques. Nous ne saurions dire s'il y a une proportion stricte entre le nombre des bourgeons glycogéniques et celui des fibres normalement pourvues de glycogène. Mais le fait que cette substance n'est pas présente dans de nombreux bourgeons musculaires, que les fibres musculaires à piles de noyaux centraux et les sarcoblastes n'en contiennent pas, nous paraît très significatif : ceci semble indiquer que les éléments qui régénèrent des fibres musculaires striées n'ont pas un bilan hydrocarboné positif, puisqu'elles n'ont pas de réserve glycogénique libre. Ceci est d'autant plus intéressant que normalement, malgré ses dépenses fonctionnelles considérables, ce bilan est positif pour la fibre musculaire d'un animal adulte en équilibre nutritif.

BIBLIOGRAPHIE

Athanasiu (J.) : *Pflüger's Archiv,* 1899, **74,** p. 561.

Babès (V.) : *Anatomia pathologica generala,* 1922, p. 145.

Bier : *Deutsche Med. Wochenschr.,* 1917, **48,** 1° et 2°.

Chauffard et Fiessinger : « La myosite gonococcique » (*Arch. Méd. exp. et Anat. pathol.,* 1909).

Craciun (E.-C.) : « Glicogenia regenerarii hepatice » (*Rev. Stiintelor Medicale,* 1929 ; — « Contribution à l'étude de la cytologie et de la glycogénie du sarcome de Jensen » (*Bull. Cancer,* 1929, **18,** p. 3-64).

Forbus (W.-D.) : « Pathologic changes in Voluntary muscle » (*Arch. of Pathol. and Lab. Medicine,* 1926, **22,** pp. 318-339, 486-499).

Henricksen : « Transverse striation and its relation to degenerative changes of the muscles » (*Acta Chir. Scandin.,* 1924, **56,** p. 559, in *Arch. Physiol. et Pathol. gén.,* 1926, p. 614).

Jordan (P.) : « Die Bedeutung des embyoynalen Gkykogens in besonders f. das Wachstum » (*Zeitschr. Zellf.,* B., 1927, **6,** p. 558).

Lardennois et Baumel : *L'infection gangreneuse des membres consécutive aux blessures de guerre.* 1920.

Leupold (E.) : « Lipoid, Glykogen und Pigmentstoffwechsel » (*Abderbalden's Arbeitsmethod.,* VIII, 1, pp. 4, 791, 940, 1927).

Mac Callum (W.-G.) : *Rockefeller Inst. for Medical Res. Monograph.*, n° 10, New-York, 1919.

Nevinny (H.) : « Ueber die Veränderungen der Skelettmuskeln bei Trichinose » (*Virchow's Arch.*, 1927, **266,** pp. 184-238).

Roussy (G.) et Craciun (E.-C.) : *C. R. Soc. Biologie*, 1928, **93,** pp. 1486, 1488, 1633.

Sabrazès : « Myosites aiguës typhoïdes et paratyphoïdes » (*Arch. fr. de Pathol. gén.*, Doin, 1922, fasc. 2).

Staemmler (M.) : « Ueber physiologiche Regeneration und *Gewebsverjungung* » (*Ziegl. Beitr.*, **80,** 1928).

Thiers (J.) : « Affections des Muscles », *in* Roger Widal, **22.**

Volkmann : « Ueber die Regeneration des quergestralfen Muskelgewebesbeim Menschen u. Säugetier » (*Ziegl. Beitr.*, 1893, **12,** 233).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DE L'ACCÈS DE MALARIA ET CONCLUSIONS QU'ON EN PEUT TIRER POUR LA MALARIOTHÉRAPIE

par

G. EUSTATZIU et V. IONESCO

(Travail de l'Institut de Sérologie et de l'Hôpital central de maladies mentales de Bucarest.)

Lorsque, en 1917, Wagner von Jauregg proposa la malariothérapie comme traitement de la paralysie générale, un premier problème se posait : c'était celui de la méthode à employer, de manière à déclencher à coup sûr l'accès fébrile.

Sans entrer ici dans les détails techniques de l'inoculation de malaria suivant le procédé utilisé par l'auteur lui-même et par ses collaborateurs, nous rappellerons toutefois que la plupart d'entre eux n'utilisaient pour cela que de faibles quantités de sang malarique (5 à 10 centimètres cubes), récoltés sur un paludéen à un moment aussi rapproché que possible d'un accès fébrile, voire même en plein accès.

Nous n'insisterons pas non plus sur la manière d'inoculer ce sang [voie sous-cutanée, percutanée (scarification), intramusculaire, intraveineuse et mixte], mais il nous faut signaler que, dès le début de nos recherches, nous fûmes frappés de la manière toute spéciale dont se comportait chez nos malades cette malaria d'inoculation, à laquelle nos paysans étaient particulièrement réfractaires.

Une partie de nos recherches sur la malariothérapie fit l'objet de la thèse inaugurale de l'un de nous sur la malaria d'inoculation en *Roumanie*. (V. Ionesco, thèse de Bucarest, mars 1928.)

Voici quelques-unes des conclusions de ce travail, dans lequel nous nous contentions d'employer les méthodes habituellement utilisées jusque-là.

La période *d'incubation* de la malaria d'inoculation (*Impfma-*

laria des auteurs allemands) chez les sujets n'ayant pas subi d'infestation plasmodiale antérieure, surtout pendant l'enfance, est en Roumanie assez variable. Dans la fièvre tierce, elle est de cinq à quatorze jours pour les injections intraveineuses, de huit à dix jours pour les inoculations intraspléniques (Eustatziu, Ionesco) et de quinze à dix-sept jours lorsque l'on utilise en même temps les voies sous-cutanées et intraveineuses à la fois.

Dans la fièvre quarte, elle est respectivement de huit à vingt-cinq jours pour les injections intraveineuses, de dix à quinze jours pour les inoculations intraspléniques et de dix à trente jours pour les injections mixtes.

La fièvre tierce cesse souvent spontanément après sept à huit accès, tandis que la fièvre quarte ne guérit qu'exceptionnellement sans traitement.

La réceptivité pour la malaria d'inoculation (quarte) est de 56 % chez nos paysans et de 90 % chez les habitants des villes. La grande résistance à la malaria d'inoculation (quarte) des paysans (44 %), comparativement à celle des citadins (10 %), trouverait son explication, croyons-nous, dans le fait que la plupart de nos paysans ont été infestés de paludisme en bas âge et que, très vraisemblablement, ces atteintes antérieures leur ont conféré un degré variable d'immunité.

La bénignité bien connue, ainsi que la non-résistance à la quinine de la malaria d'inoculation, peuvent se trouver en défaut lorsque celle-ci réveille une malaria antérieure à gamètes. On se trouve, de ce fait, en présence d'une malaria aussi rebelle au traitement par la quinine que la malaria transmise par les moustiques et, de plus, on assiste, dans ces cas de malaria double, non seulement à de fréquentes récidives, mais aussi à des complications qui, par leurs localisations et leur résistance au traitement, peuvent emporter le malade et compromettre ainsi la méthode.

Les observations sur lesquelles reposaient notre travail (thèse inaugurale), au nombre de 137, représentent en réalité 212 inoculations. La source de malaria quarte employée fut entretenue uniquement par des passages d'homme à homme; aussi s'agissait-il bien d'une malaria quarte d'inoculation lorsque, au bout de quatre ans, le 4 février 1928, nous nous trouvions au dix-neuvième passage, ayant pratiqué 137 inoculations positives de malaria.

Au cours de nos recherches, ayant eu l'occasion de constater qu'une bonne partie de nos malades inoculés ne présentaient pas

d'accès fébrile et que, de plus, les paysans y étaient surtout réfractaires, nous nous demandâmes si ce n'est pas dans le fait qu'ils provenaient pour la plupart de régions impaludées qu'il nous fallait chercher cette résistance à la malaria d'inoculation qu'ils présentaient. Tout en poursuivant notre but de malariser les paralytiques généraux, nous nous proposâmes de trouver un moyen qui permette de vaincre cette immunité clinique.

Notre point de départ fut une notion de pathologie générale, à savoir que le nombre des germes était la plupart du temps l'élément décisif dans la production de la maladie. Il nous paraissait donc logique de recourir à une inoculation massive de sang parasité; de sorte que la quantité injectée contienne un nombre suffisant de germes susceptibles de déclencher chez le receveur un accès franc en tous points semblable à celui du donneur.

A la suite de plusieurs tâtonnements, nous arrivâmes à la conclusion qu'une quantité de 200 à 350 grammes de sang malarisé était suffisante pour transmettre d'une manière tout à fait sûre l'accès fébrile de malaria.

Nous éliminâmes dès le début la voie sous-cutanée, car nous craignions certaines transformations possibles dues soit à la destruction d'hématies parasitées, soit à des modifications d'ordre humoral.

La seule voie qui nous paraissait indiquée était la voie intraveineuse. Après avoir soigneusement établi les groupes sanguins, de manière à ne pas avoir d'inconvénients à ce point de vue, nous utilisâmes pour la transfusion l'appareil de Jubé, en suivant rigoureusement la technique d'une bonne transfusion.

Aucun trouble tenant uniquement à la transfusion ne fut noté dans nos observations. Nous pratiquâmes ainsi 25 transfusions de mars à octobre 1928 sur des paralytiques généraux, sur des malades atteints de syphilis cérébrale, de tabes et exceptionnellement sur des épileptiques, des maniaques, des schizophréniques, et dans ces derniers cas uniquement pour entretenir notre source de malaria.

A la suite de ces recherches, nous nous croyons en mesure d'affirmer *qu'il n'existe pas de malades réfractaires à la malaria d'inoculation par transfusion suivant notre méthode.* Et cependant, parmi nos malades, sept présentaient du paludisme dans leurs antécédents, quatorze avaient été inoculés sans succès (aussi bien avec la malaria quarte que tierce) de deux à six fois, trois n'avaient jamais été inoculés, enfin quatre seulement avaient subi avec succès les inoculations antérieures de malaria quarte.

TABLEAU I. — **Résumé général de l'observation de no**

N°	Nom et âge du malade, date d'hospitalisation	Diagnostic	Antécédents personnels en ce qui concerne des atteintes antérieures de paludisme	Essais de malaria d'inoculation antérieurs
Obs. I	M. H..., 48 ans, 5 avril 1921.	Syphilis cérébrale.	?	Inoculé quatre fois sa succès avec les group sanguins II, III et *(malaria tierce une fois malaria quarte trois fois*
Obs. II	C. C..., 54 ans, 4 mars 1925.	Alcoolisme.	Paludisme à 18 ans.	Inoculé six fois sans succ avec les groupes sangui I, II, III et IV *(malar tierce et quarte).*
Obs. III	Gh. B..., 38 ans, 27 mai 1924.	Psychose maniaque dépressive.	?	Inoculé six fois sans succ avec les groupes sangui I, II et IV *(malaria tier et quarte).*
Obs. IV	Fl. P..., 51 ans, 1er août 1924.	Tabes et paralysie générale.	?	Inoculé antérieurement sa succès avec les group sanguins I, II, III et Echec également avec u source de malaria nat relle *(id.).*
Obs. V	V. B..., 24 ans, 10 déc. 1924.	Epilepsie spécifique.	?	Inoculé sans succès par procédé mixte quatre f avec les groupes sangui I, II et III *(mala quarte).*
Obs. VI	M. H..., 48 ans, 5 avril 1921.	Syphilis cérébrale.	?	Quatre échecs antérieurs a les groupes sanguins II, et IV *(id.)*
Obs. VII	Gh. St..., 53 ans, 2 mai 1925.	Paralysie générale et alcoolisme.	?	Cinq échecs antérieurs a les groupes sanguins II IV *(id.).*
Obs. VIII	Gh. R..., 33 ans, 7 mars 1923.	Syphilis cérébrale.	?	Quatre échecs antérieurs a les groupes sanguins I III *(id.).*

N. B. — Chez aucun de nos malades, il n'a été possible d'obtenir des précisi

t-cinq malades ayant reçu du sang malarisé par transfusion.

antité sang nalaria uarte isfusée	Moment de la transfusion par rapport à l'accès du donneur	Rapport du moment d'apparition de l'accès du donneur et du receveur	Observations
rammes	Deux heures *après* l'accès.	Simultanément.	Fait des accès de 38°8, 39°, puis de 40° à 40°5. Quinine. Guérison. Ultérieurement anémie sans hématozoaires dans le sang. Quinine. Guérison.
rammes.	Six heures *avant* l'accès.	Retard d'une heure sur l'accès du donneur.	Même intensité et même durée de l'accès chez le donneur et chez le receveur. Interruption par la quinine. Pas de récidive.
rammes.	Six heures *avant* l'accès.	Retard d'une heure et demie de l'accès du receveur sur celui du donneur.	Grands accès (40°-40°5) réguliers semblables à ceux du donneur. Quinine. Guérison. Pas de récidive.
rammes.	Vingt-quatre heures *avant* l'accès.	Retard de quatre heures de l'accès du receveur.	Grands accès réguliers égaux à ceux du donneur comme intensité et comme durée. Quinine. Guérison. Pas de récidive.
rammes.	Quarante-huit heures *après* l'accès.	Simultanément.	Petits accès (37°5-37°6) qui s'arrêtent spontanément au bout du cinquième accès.
rammes.	Trois heures *avant* l'accès.	Retard de trois heures de l'accès du receveur sur celui du donneur.	Accès de même intensité (40°-40°5) et de même durée que ceux du donneur. Quinine. Guérison. Pas de récidive.
rammes.	Trois heures *après* l'accès.	Simultanément.	Accès de même intensité et de même durée que ceux du donneur. Quinine. Guérison. Pas de récidive.
rammes.	En plein frisson.	Immédiatement et simultanément chez les deux malades.	Accès entièrement semblables à ceux du donneur. Guérison. Pas de quinine. Pas de récidive.

forme (tierce ou quarte) de paludisme noté dans les antécédents.

(Voir suite du TABLEAU I, *pp. 329-330.)*

TABLEAU I. — **Résumé général de l'observation de nos vingt-cinq**

N°	Nom et âge du malade, date d'hospitalisation	Diagnostic	Antécédents personnels en ce qui concerne des atteintes antérieures de paludisme	Essais de malaria d'inoculation antérieurs
Obs. IX	J. V..., 23 ans, 28 août 1919.	Idiotie.	?	Deux échecs avec les groupe sanguins I et II. Echec éga lement à la suite d'un inoculation intraspléniqu avec le groupe III *(id.)*.
Obs. X	G. M..., 42 ans, 26 octobre 1926.	Epilepsie et paralysie générale.	?	Deux échecs antérieurs avec les groupes sanguins I e II *(id.)*.
Obs. XI	Tr. J..., 35 ans, 2 août 1920.	Débilité mentale.	?	Deux échecs antérieurs ave les groupes sanguins II e III *(id.)*.
Obs. XII	X. Y..., 38 ans (malade de ville)	Paralysie générale.	?	Deux échecs antérieurs *(id.*
Obs. XIII	Z. W..., 36 ans (malade de ville)	Tabes.	?	Deux échecs antérieurs *(id.*
Obs. XIV	J. C..., 47 ans, 1er août 1924.	Paralysie générale.	Paludisme à 15 ans.	Inoculation positive intrave neuse quatre ans aupara vant *(id.)*. Trois échecs antérieurs ave les groupes sanguins I IV *(id.)*.
Obs. XV	O. C..., 26 ans, 2 août 1924.	Schizophrénie.	Paludisme à 13 ans.	Pas d'inoculation antérieur
Obs. XVI	St. J..., 32 ans, 22 mai 1928.	Paralysie générale.	Paludisme à 16 ans.	Pas d'inoculation antérieur

N. B. — Chez aucun de nos malades, il n'a été possible d'obtenir des précisio

alades ayant reçu du sang malarisé par transfusion *(suite).*

Quantité de sang le malaria quarte transfuse	Moment de la transfusion par rapport à l'accès du donneur	Rapport du moment d'apparition de l'accès du donneur et du receveur	Observations.
0 grammes.	Trois heures *après* l'accès.	Simultanément.	Accès plus faibles (38°-38°6) et moins longs que ceux du donneur. Cessent spontanément au bout du sixième.
0 grammes.	Une heure *avant* l'accès.	Retard de deux heures de l'accès du receveur sur celui du donneur.	Accès progressivement croissants (38°2, 38°7, 39°5, puis 40° et 40°5). Quinine. Guérison.
0 grammes.	En plein frisson.	Simultanément.	Accès de même intensité et durée que chez le donneur. Quinine. Guérison.
0 grammes.	Trois heures *après* l'accès.	Pas d'accès.	
0 grammes.	Trois heures *après* l'accès.	?	Premier accès, 38°2 ; deuxième, 38°7. puis diminution progressive et arrêt spontané au bout du cinquième.
0 grammes.	Trois heures *avant* l'accès.	Retard de deux heures et demie de l'accès du receveur sur celui du donneur.	Accès semblables à ceux du donneur Quinine. Guérison. Au bout de trois mois, on est obligé de reprendre le traitement quininique pour un état anémique avec rares parasites dans le sang.
0 grammes.	Trois heures *avant* l'accès.	Retard de quatre heures et demie de l'accès du receveur.	Accès identiques à ceux du donneur. Anémie intense. Quinine après le troisième accès. Au bout de trois mois, nouveau traitement quininique à cause d'un état anémique grave avec rares parasites dans le sang.
0 grammes.	Trois heures *après* l'accès.	Retard d'une heure de l'accès du receveur.	Accès intenses (40°5-41°) réguliers arrêtés après le treizième par la quinine. Pas de récidive.

ır la forme (tierce ou quarte) de paludisme noté dans les antécédents.

(Voir suite du TABLEAU I, pp. *331-332.)*

TABLEAU I. — **Résumé général de l'observation de nos vingt-cinq**

N°	Nom et âge du malade, date d'hospitalisation	Diagnostic	Antécédents personnels en ce qui concerne des atteintes antérieures de paludisme	Essais de malaria d'inoculation antérieurs
Obs. XVII	C. P..., 40 ans, 16 août 1928.	Paralysie générale.	Paludisme à 19 ans.	Pas d'inoculation antérieure
Obs.XVIII	S. S..., 37 ans, 24 mai 1928.	Schizophrénie paranoïaque.	?	Pas d'inoculation antérieure
Obs. XIX	P. D..., 27 ans, 26 octobre 1926.	Idiotie.	Paludisme à 17 ans.	Une inoculation positive antérieure avec le groupe sanguin I *(malaria quarte)*.
Obs. XX	G. A., 46 ans, 7 mars 1927.	Paralysie générale et alcoolisme.	?	Inoculation mixte antérieure positive *(id.)*.
Obs. XXI	J. T..., 54 ans, 1er avril 1927.	Paralysie générale.	?	Inoculation positive antérieure avec le groupe sanguin I *(id.)*.
Obs. XXII	M. C..., 29 ans, 12 juin 1928.	Paralysie générale.	?	Inoculation positive quatre mois et demi auparavant *(id.)*.
Obs.XXIII	A. M..., 27 ans, 25 mars 1927.	Epilepsie.	?	Inoculation positive avec groupe sanguin III *(id.)*.
Obs.XXIV	G. At..., 42 ans, 10 février 1926.	Paralysie générale.	?	Deux inoculations positives antérieures *(id.)*.
Obs.XXV	M. M.., 52 ans, 21 juillet 1927.	Tabes et paralysie générale.	Paludisme à 49 ans.	Deux inoculations positives antérieures avec les groupes sanguins I et IV *(id.*

N. B. — Chez aucun de nos malades, il n'a été possible d'obtenir des précisio

lades ayant reçu du sang malarisé par transfusion *(suite)*.

Quantité de sang e malaria quarte ransfusée	Moment de la transfusion par rapport à l'accès du donneur	Rapport du moment d'apparition de l'accès du donneur et du receveur	Observations.
0 grammes.	Trois heures *après* l'accès.	Simultanément.	Grands accès (40°5-41°), comme chez le donneur, arrêtés par la quinine après le quinzième accès. Pas de récidive.
0 grammes.	Six heures *avant l'accès.*	Retard d'une heure de l'accès du receveur.	Accès identiques à ceux du donneur qui cessent par le traitement quinique. Pas de récidive.
0 grammes.	Douze heures *avant* l'accès.	Simultanément.	Accès identiques à ceux du donneur, ayant cédé au traitement par la quinine.
0 grammes.	Douze heures *avant* l'accès.	Simultanément.	Accès semblables comme intensité et durée à ceux du donneur. Quinine. Guérison. Pas de récidive.
0 grammes.	Deux heures *après* l'accès.	Simultanément.	Accès identiques à ceux du donneur. Quinine. Guérison. Récidive au bout de deux mois et demi. Nouvelle quininisation. Guérison.
0 grammes.	Trois heures *avant* l'accès.	Retard de deux heures de l'accès du receveur.	Grands accès (40°-40°5) réguliers, identiques à ceux du donneur, qui cèdent à la quinine. Pas de récidive.
0 grammes.	En plein frisson.	Simultanément.	Grands accès (40°-40°5) réguliers, identiques à ceux du donneur, qui cèdent à la quinine. Pas de récidive.
0 grammes.	Six heures *avant* l'accès.	Retard de l'accès chez le receveur d'une heure.	Grands accès (40°-40°5), réguliers, identiques à ceux du donneur, qui cèdent à la quinine. Pas de récidive.
0 grammes.	Deux heures *avant* l'accès.	Quatre heures de retard de l'accès du receveur par rapport à celui du donneur.	Accès progressivement croissants (38°2, 38°8, 39°, puis 40°5 à 41°) qui cèdent au traitement par la quinine. Pas de récidive.

r la forme (tierce ou quarte) de paludisme noté dans les antécédents.

La transfusion a été pratiquée à des moments variables par rapport au moment de la production de l'accès chez le donneur, et voici quelle en a été la conséquence pour ce qui a trait au déclenchement de l'accès chez le receveur.

Si la transfusion a lieu avant l'accès, celui-ci sera déclenché avec un léger retard (quelques heures à peine) chez le receveur lorsque le sang est prélevé sur le donneur peu de temps (de trois à six heures) avant la production de l'accès, et simultanément chez les deux sujets lorsque la transfusion est pratiquée de douze à vingt-quatre heures avant un accès du donneur (voyez tableau I).

Toutes les fois que la transfusion a été pratiquée soit en plein frisson, soit de deux à trois heures après l'accès, celui-ci se produisit simultanément chez le donneur et chez le receveur (tableau I).

Une notion qui nous paraît offrir de l'intérêt, c'est celle de la quantité de sang transfusé. En utilisant une quantité de sang inférieure à 80 centimètres cubes, les échecs sont fréquents et même, si l'inoculation est positive, les accès sont de faible intensité, d'une durée plutôt courte, et de plus ils disparaissent assez vite, spontanément. Pour les quantités supérieures (de 80 à 350 centimètres cubes), le succès est presque certain. Il semble néanmoins, d'après notre expérience, que la quantité optima soit de 200 à 250 grammes.

Bien que dans certains cas cette quantité ait été largement dépassée (350 centimètres cubes, observation 16), nous n'avons cependant pas noté des cas de récidives proprement dites de malaria ou de malaria quinino-résistantes (tableau II).

Parmi tous nos malades, nous n'avons noté des récidives que dans trois cas. Chez deux de ces malades, on notait du paludisme dans les antécédents, et chez le troisième (observation I) une transfusion de 350 grammes de sang malarisé à résultat positif est enfin venue s'ajouter à quatre échecs d'inoculations antérieures.

Toutes les fois, ces récidives se manifestèrent sous l'aspect d'un état anémique, sans accès fébriles, mais avec de rares parasites dans le sang.

Provoqués dans ces conditions, les accès sont très intenses, ils durent plus de cinq heures et ils se répètent autant de fois qu'il est nécessaire pour le traitement, tout en conservant la faible résistance à la quinine propre à une bonne « Impfmalaria ».

TABLEAU II. — **Cas dans lesquels l'intensité des accès de malaria fut plus réduite.**

N°	Nom du malade, âge et diagnostic	Atteinte de paludisme dans les antécédents	Inoculations antérieures	Quantité de sang inoculé	Observations
Obs. XII.	Malade de ville, 38 ans, P. G.	?	0	40 grammes.	0
Obs. XIII.	Malade de ville, 36 ans, Tabes.	?	0	60 grammes.	Premier accès, 38°2; deuxième accès, 38°7, puis diminution et enfin disparition spontanée après le cinquième accès.
Obs. XXV.	M. M..., 52 ans, Tabes et P. G.	Paludisme à 49 ans.	Deux inoculations positives antérieures.	80 grammes.	Accès d'intensité progressivement croissante : 38°2, 38°8, 39°, puis 40°5 et 41°. Quinine. Guérison.
Obs. I.	M. H..., 48 ans, Syphilis cérébrale.	?	Echec au cours de quatre inoculations antérieures. Résultat positif après transfusion de 350 grammes de sang.	100 grammes.	Accès d'intensité progressivement croissante : 38°8, 39°, puis 40° à 40°5. Quinine. Guérison. Ultérieurement : anémie sans hématozoaires dans le sang. Quinine. Guérison.
Obs. X.	G. M..., 42 ans, Epilepsie et P. G.	?	Deux inoculations antérieures, deux échecs.	100 grammes.	Premier accès, 38°2; deuxième accès, 38°7 ; troisième accès, 39°5, puis 40°-40°5. Quinine. Guérison.
Obs. IX.	J. V..., 23 ans, Idiotie.	?	Trois échecs au cours de trois inoculations antérieures.	150 grammes.	Fait seulement six accès moyens (38°-38°6) qui disparaissent spontanément sans quinine.
Obs. V.	V. B..., 24 ans, Epilepsie spécifique.	?	Quatre inoculations négatives antérieures.	250 grammes.	Accès brefs, peu intenses : 37°5-37°6, qui cessent spontanément.

N. B. — Il résulte du tableau ci-dessus que, d'une manière générale, la plupart des petits accès se produisent lorsqu'on transfuse des quantités de sang inférieures à 250 grammes.

TABLEAU III. — **Malades ayant fait des récidives.**

N°	Nom du malade, âge et diagnostic	Atteinte de paludisme dans les antécédents	Inoculations antérieures	Quantité de sang inoculé	Observations
Obs. I.	M. H..., 48 ans, Syphilis cérébrale.	?	Quatre inoculations antérieures négatives. Transfusion de 350 grammes. Résultat positif.	100 grammes.	Fait au début de petits accès qui augmentent dans la suite, guéris par la quinine. Etat anémique ultérieur sans parasites dans le sang. Quinine. Guérison.
Obs. XV.	O. C..., 20 ans, Schizophrénie.	Paludisme à 13 ans.	N'a jamais été inoculé antérieurement.	230 grammes.	Accès de même intensité que ceux du donneur. Après le troisième accès, état anémique. Après trois mois, parasites sans accès.
Obs. XIV.	J. C..., 47 ans, Paralysie générale	1° Paludisme à 15 ans.	2° Inoculation positive quatre ans auparavant. 3° Trois tentatives ultérieures : trois échecs.	250 grammes.	Grands accès arrêtés avec quinine. Après trois mois, anémie ; parasites dans le sang sans accès fébriles. Quinine. Guérison.

N. B. — Les récidives ont été faites par les malades les plus variés. En tenant compte de la faible quantité de sang ayant provoqué aussi bien l'accès que la récidive, nous nous demandons si cette deuxième transfusion n'a pas eu le rôle de réveiller la malarisation antérieure qui, par suite de la grande quantité de sang transfusé, a résisté au traitement.

⁂

La première conclusion qui paraît se dégager à la suite de nos recherches est que, par une transfusion directe, l'accès fébrile de malaria quarte peut se transmettre d'un individu en cours d'accès à un autre individu indemne de malaria ou tout au moins sans accès fébrile.

Cette transmission s'obtient dans *100* % des cas.

C'est à dessein que nous avons employé le mot « transmission », parce que par la transfusion on fait passer, dans un organisme neuf, une quantité d'hématies qui contiennent l'hématozoaire en évolution.

Il se produit ainsi, dans le nouvel organisme, le même phénomène que celui qui a lieu dans l'organisme du donneur, c'est-à-dire un choc protéinique dû à l'albumine mise en circulation par suite de l'éclatement des hématies et à l'infestation du sang par les mérozoïtes.

A la suite de cette manière de voir vient plaider le fait que, lorsqu'on pratique une transfusion en plein frisson, en d'autres termes lorsque, à côté de l'hématozoaire, on transfuse les albumines dues à la destruction des hématies, le déclenchement de l'accès fébrile a lieu de la même manière qu'après une injection intraveineuse de sérum hétérogène.

Pour ce qui est du retard de quelques heures de l'accès du receveur sur celui du donneur, le fait nous semble s'expliquer, d'une part, parce que l'évolution de l'hématozoaire a été quelque peu entravée par suite de son passage d'un milieu où il était acclimaté dans un milieu neuf, et, d'autre part, parce que la quantité de sang transfusé (200 à 250 grammes) nécessaire pour produire à coup sûr l'accès de malaria ne représente que la vingtième ou la vingt-cinquième partie du sang du donneur. Or, cette quantité est suffisante pour déclencher au bout d'un court laps de temps l'accès chez le receveur, et en voici la raison.

Suivant Ross et Thomson, pour que l'accès de malaria se déclenche, il est indispensable que le nombre des hématozoaires dans le sang circulant atteigne le chiffre de 150 par millimètre cube.

Si nous comptons le nombre de parasites par millimètre cube de sang chez les donneurs, nous arrivons au chiffre approximatif de 720 par millimètre cube.

La même recherche dans le sang du receveur deux heures avant

l'accès, au moment où il vient de recevoir par voie intraveineuse 200 à 300 grammes de sang malarisé, fournit le chiffre de 35 hématozoaires par millimètre cube.

Ce dernier chiffre peut être considéré comme largement suffisant pour déclencher un accès de malaria d'après les données des auteurs précités, vu que les parasites sont pour la plupart à l'état de corps en rosaces et que, par l'éclatement de ceux-ci (qui fournissent de huit à quatorze divisions pour la fièvre quarte), on obtient au moins 350 parasites par millimètre cube de sang circulant.

La période d'incubation de la malaria quarte d'inoculation, dont nous parlions au début de cet article, est pour ainsi dire inexistante lorsqu'elle est transmise par transfusion. Dans ce cas, le déclenchement de l'accès fébrile est en relation directe avec le stade évolutif du parasite dans le sang du donneur et ne se trouve nullement sous la dépendance de l'organisme du receveur. Lorsque la transfusion est pratiquée en plein accès, celui-ci se produit sans le moindre retard chez le receveur.

Il est intéressant de noter que, en utilisant la transfusion pour l'inoculation de la malaria quarte, nous arrivons à vaincre l'immunité naturelle de l'organisme et surtout l'immunité clinique acquise. Mais si, en procédant de la sorte, nous arrivons à déclencher des accès fébriles même chez les malades chez lesquels les anciennes méthodes avaient échoué, il n'en est pas moins vrai que cette résistance se manifeste quand même, en partie du moins. C'est dans la moindre intensité des accès de ces malades, ainsi que dans leur arrêt spontané fréquent, que nous croyons retrouver cette résistance organique à l'inoculation malarienne (tableau II).

Nous insisterons enfin, pour terminer, sur le fait que la malaria quarte d'inoculation transmise par notre méthode conserve tant sa bénignité que sa faible résistance à la quinine (tableau I).

Dans trois cas seulement (sur 25 malades, tableau III), il y eut des récidives avec ou sans parasites dans le sang circulant et même, dans ce cas, tous les symptômes disparurent immédiatement après un nouveau traitement par la quinine.

Le Gérant : J. CAROUJAT. NIORT. — IMPRIMERIE MARTIN.